

**IMPACTO DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO CONTROLE DAS
INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM
CRIANÇAS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**IMPACT OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN THE CONTROL OF
HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CHILDREN WITH ACUTE
MYELOID LEUKEMIA**

Heitor Régis Spinelli¹ Gabriela Brasileiro Veras Lima¹ Isabele Monteiro Cordeiro¹
Maria Júlia Gonçalves de Mello² Mecneide Mendes Lins².

1 – Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

2 – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos,
300.

Reconhecimento do apoio ao estudante: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Autor correspondente: Heitor Régis Spinelli

E-mail: heitor_spinelli@hotmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesses no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivos: Avaliar o impacto da antibioticoprofilaxia na evolução clínica, morbidade e sobrevida das crianças com Leucemia Mieloide Aguda e identificar os principais agentes etiológicos e multirresistência bacteriana. **Métodos:** Coorte retrospectivo, envolvendo menores de 18 anos com LMA, exceto LMA-M3, acompanhados na Oncologia Pediátrica do IMIP no período de 2009 a 2017. Constituíram-se dois grupos: os que fizeram antimicrobianos profiláticos (grupo 1) e aqueles que não fizeram (grupo 2), com informações obtidas através de prontuários médicos. **Resultados:** O estudo envolveu 83 crianças, sendo 39 do grupo 1. Não houve diferença na média e duração dos internamentos por IRAS entre os grupos. A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi 41,0% (IC95%=26-56) e 25,0% (IC95%=13-38) para os grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0,195$). Em relação às bactérias, houve prevalência das gram-negativas nos dois grupos. A maioria das amostras de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* tiveram sensibilidade diminuída para ciprofloxacino, mantendo boa sensibilidade para amicacina e meropenem. Em relação ao *Staphylococcus coagulase negativo*, foi vista diminuição da sensibilidade para oxacilina, mantendo-se boa sensibilidade para linezolida e vancomicina. **Conclusões:** A profilaxia reduziu os óbitos livres de eventos. Entretanto, a cobertura para gram-negativos está ineficaz, considerando o elevado número de infecções por essas bactérias e o alto nível de resistência dessas ao ciprofloxacino.

Palavras-chave: leucemia mieloide aguda, criança, antibioticoprofilaxia, sobrevida, resistência microbiana a antibióticos, análise bacteriológica.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the impact of antibiotic prophylaxis on the clinical evolution, morbidity and survival of children with acute myeloid leukemia and to identify the main etiological agents and antimicrobial drug resistance. **Methods:** Retrospective cohort, involving children under 18 years with AML, except AML-M3, followed in IMIP Pediatric Oncology from 2009 to 2017. Two groups were constituted: those who received antimicrobials prophylaxis (group 1) and those who did not (group 2), with information obtained from medical records. **Results:** The study involved 83 children and 39 of them were in group 1. There was no difference in the average and duration of hospitalizations for HAI between the groups. Event-free survival within 2 years was 41.0% (95% CI = 26-56) and 25.0% (95% CI = 13-38) for groups 1 and 2, respectively ($p = 0.195$). Regarding bacteria, there was a prevalence of gram-negatives in both groups. Most samples of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* decreased sensitivity to ciprofloxacin, even though maintained a good sensitivity to amikacin and meropenem. In addition, *coagulase-negative Staphylococcus*, decreased sensitivity to oxacillin while maintained good sensitivity for linezolid and vancomycin. **Conclusions:** Prophylaxis reduced event-free deaths; however, gram-negative coverage is ineffective, considering the high number of infections by these bacteria and their high level of resistance to ciprofloxacin.

Keywords: acute myeloid leukemia, child, antibiotic prophylaxis, survival, antimicrobial drug resistance, bacteriological analysis.

I. INTRODUÇÃO

A leucemia, câncer mais comum em crianças, corresponde a, aproximadamente, 30% das neoplasias malignas abaixo dos 15 anos, sendo a mieloide aguda (LMA) responsável por cerca de 20% das leucemias infantis e por até 50% das mortes relacionadas à leucemia no mundo ocidental. Entre os eventos adversos do tratamento e da própria da doença, as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) têm elevada letalidade (1–3).

Embora corresponda a 20% das leucemias na infância, a LMA tem alta letalidade, principalmente, relacionada ao diagnóstico tardio, à toxicidade do tratamento e às recidivas (3). Em Recife, a taxa média anual de incidência da LMA pediátrica foi 7,11 por milhão de 1998 a 2007 (1,2). As dificuldades para o diagnóstico precoce envolvem os sintomas comuns a outras doenças pediátricas, destacando-se febre, palidez, astenia e hemorragia, além de sintomas extramedulares, como hepatoesplenomegalia, alterações da pele e comprometimento do sistema nervoso central (SNC) (3,4).

O tratamento das crianças com LMA deve ser direcionado a cada subgrupo, porém, de uma forma geral, consiste em quimioterapia intensiva (1–3). A quimioterapia é altamente mielossupressiva, tendo como consequência as IRAS com letalidade em torno de 11% (5,6). A febre e a neutropenia são comuns nesses pacientes durante a quimioterapia e, aproximadamente, 10-30% deles apresentam infecções ameaçadoras da vida (7,8), sendo a pneumonia a principal topografia. As IRAS decorrem, principalmente, de bactérias gram-positivas, seguidas por gram-negativas e fungos (9).

A sobrevivência a longo prazo vem aumentando em crianças com LMA, porém as complicações infecciosas prolongam as hospitalizações e contribuem para maior mortalidade (9). Uma abordagem importante para reduzir as complicações infecciosas,

durante o período de indução da quimioterapia, envolve o uso de agentes profiláticos antibacterianos e antifúngicos, visando possíveis agentes patogênicos baseados na microbiota local (6,10). Estes estudos verificaram uma redução significativa na frequência das infecções bacterianas ou fúngicas invasivas, do número e duração dos internamentos e do risco de morte (10–14). Em contraposição, uma preocupação universal é que o uso dos agentes anti-infecciosos profiláticos pode determinar uma multirresistência dos microrganismos envolvidos (5,15).

No serviço de oncologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), hospital de referência regional desde 2004, são atendidos cerca de 20 pacientes/ano com LMA, sendo a letalidade em torno de 40% durante a indução do tratamento (1,2). Um protocolo de antibioticoterapia profilática foi instituído no início do tratamento quimioterápico, porém não existem estudos no serviço avaliando o impacto desta conduta na evolução e sobrevida destes pacientes.

Esse estudo teve como objetivo avaliar o impacto da antibioticoprofilaxia no número e duração de internamentos por IRAS, evolução clínica, morbidade e sobrevida das crianças com LMA atendidas no IMIP. Além disso, visou identificar o perfil bacteriológico e determinar a resistência aos antimicrobianos nas IRAS.

II. MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo, envolvendo pacientes pediátricos acompanhados no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2017, na unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), hospital de referência para oncologia no Nordeste do Brasil, responsável pelo diagnóstico e tratamento de aproximadamente 60% das crianças com leucemia aguda na região.

Foram elegíveis todos os pacientes admitidos na unidade de Oncologia Pediátrica do IMIP com diagnóstico de LMA, e excluídas as crianças diagnosticadas

com LMA do subtipo M3, os pacientes transferidos para tratamento em outro serviço e os que tiveram óbito antes do início do tratamento ou nas primeiras 24 horas da admissão.

Os pacientes foram identificados em banco de dados a partir do diagnóstico de LMA e admissão no período do estudo e os dados obtidos através da revisão dos prontuários médicos.

Considerando a principal variável exploratória para este estudo os pacientes foram divididos em dois grupos: os que fizeram (grupo 1) antibioticoterapia profilática e os que não fizeram (grupo 2). Na oncologia pediátrica do IMIP, em dezembro de 2012, foi instituído o protocolo de antibioticoprofilaxia na indução da quimioterapia na LMA, constituído por ciprofloxacino e vancomicina, ambos na dose de 10mg/kg a cada 12 horas e iniciado no primeiro dia do protocolo quimioterápico. A profilaxia antifúngica realizada com fluconazol na dose de 20mg/kg é iniciada 24 horas após o término da quimioterapia (QT). Todo o esquema é mantido até que o paciente tenha contagem absoluta de neutrófilos (CAN maior ou igual a 500 células/mm³).

Para caracterizar a amostra foram coletadas as características demográficas e biológicas (procedência, idade, sexo e avaliação nutricional). A avaliação nutricional foi caracterizada a partir do score z peso/altura para as crianças até 5 anos e o IMC para as maiores de 5 anos, considerando em risco nutricional (magreza/magreza acentuada) os pacientes com score z menor que menos dois ($z < -2$).

Na evolução dos pacientes, foram avaliados os números de internamentos por IRAS e/ou por neutropenia febril de acordo com as definições adotadas pelo médico assistente. Para esse estudo, foi considerada IRAS como infecção adquirida pelo paciente durante o recebimento de cuidados de saúde, desenvolvida em hospital ou em outros cenários de assistência à saúde, considerada e tratada pelo médico assistente (16).

Para os internamentos por IRAS foram analisadas a topografia da infecção, os microrganismos isolados de acordo com o espécime enviado para cultura e a sensibilidade aos antimicrobianos (percentual de sensíveis em relação aos testados). Considerou-se internamento por neutropenia febril quando o paciente apresentou temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ e neutropenia (contagem de neutrófilos < 500 células/ mm^3) sem localização da infecção (17).

Foram considerados como desfechos os eventos: óbito, falha indutória, transplante medula óssea e recidiva. Definiu-se falha indutória como a não obtenção da remissão completa (desaparecimento da manifestação clínica de leucemia e esfregaço da medula óssea com restauração da hematopoiese normal com menos de 5% de mieloblastos e sangue periférico com mais de 1500 neutrófilos e 100.000 plaquetas) evidenciada pelo mielograma, e recidiva como a presença de blastos na medula óssea em um percentual maior ou igual a 5% após a remissão completa da doença (2). Também foi considerado relevante o término do tratamento. Pacientes que foram a óbito antes de finalizar o tratamento ou sem apresentar nenhum dos eventos acima foram excluídos de algumas análises.

Os dados foram digitados a partir dos formulários em planilha Excel. A digitação em dupla entrada permitiu a comparação ao final das digitações, corrigindo-se eventuais erros e inconsistências. O banco específico foi analisado no STATA 12.1.

Na parte descritiva envolvendo os fatores demográficos, biológicos e clínicos foram usadas, quando pertinente, medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil) para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Levando em consideração o tipo de variável e os grupos estudados, foram comparadas as médias utilizando o teste t de Student e o qui-quadrado de associação para comparação entre as proporções.

A estimativa da probabilidade e das curvas de sobrevida foi calculada pela técnica de Kaplan-Meier. O cálculo da sobrevida livre de eventos compreende o tempo de seguimento a partir da data do diagnóstico até a data da falha (óbito, falha indutória, recidiva, transplante de medula óssea) ou da censura (data da última consulta). Para o cálculo das diferenças de sobrevida, foi utilizado o teste de log-rank. Para todas as análises considerou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, sob o número do protocolo de aprovação 92736918.3.0000.5201.

III. RESULTADOS

O estudo envolveu 83 crianças, das quais 39 (47,0%) fizeram antimicrobianos profiláticos. A média de idade dos pacientes no diagnóstico foi $6,6 \pm 5,4$ anos. Houve predomínio do sexo masculino 49 (59,0%). As características epidemiológicas, clínicas, o hemograma no momento do diagnóstico, a classificação de risco de acordo com os critérios do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) e a biologia molecular, assim como a evolução clínica estão demonstradas na tabela 1.

O número de pacientes com infecção no momento da admissão foi 56 (67,5%). Não houve mudança na média de internamento por IRAS, neutropenia febril e no tempo de permanência dos internamentos entre os grupos 1 e 2. Entre os pacientes que finalizaram o tratamento, não houve diferença significativa entre a média de internamentos por IRAS e neutropenia febril. Observou-se diferença significativa em relação ao tempo de permanência no internamento, que foi $12,6 \pm 8,8$ dias para o grupo 1 e $9,2 \pm 8,3$ dias para o grupo 2 ($p = 0,0009$).

Evoluíram com remissão completa 65 pacientes, 34/39 (87,2%) do grupo 1 e 31/44 (70,5%) do grupo 2 ($p = 0,065$), sendo assim, 52,3% dos que entraram em remissão eram do grupo 1 e 47,7% do grupo 2. Destes, 63 concluíram o tratamento,

sendo 33/39 (84,6%) do grupo 1, correspondendo a 52,4% dos concluintes, e 30/44 (68,2%) do grupo 2, que equivale a 47,6% dos concluintes. Houve 31/65 (47,7%) recidivas, sendo 15/34 (44,1%) do grupo 1 e 16/31 (51,6%) do grupo 2, ou seja, 15/39 (38,5%) pacientes do grupo 1 e 16/44 (36,4%) do grupo 2 recidivaram. Foram a óbito antes de falha indutória, recidiva ou TMO 22 (26,5%) pacientes e, desses, 5/22 (22,7%) eram do grupo 1 e 17/22 (77,3%) do grupo 2, o que corresponde a 5/39 (12,8%) e 17/44 (38,6%) dos grupos 1 e 2, respectivamente ($p=0.008$). Dos 26 sobreviventes livres de eventos, 15 (57,7%) eram do grupo 1 e 11 (42,3%) do grupo 2, equivalente a 15/39 (38,5%) e 11/44 (25,0%) dos grupos 1 e 2, respectivamente. A sobrevida livre de eventos em 2 anos foi 41,0% (IC95% 26-56) para o grupo 1 e 25,0% (IC95% 13-38) para o grupo 2 ($p=0,195$) (figura 1).

A tabela 2 faz referência aos resultados das culturas realizadas durante o período do estudo. Entre as crianças do grupo 2, ou seja, as que não fizeram profilaxia antimicrobiana, foram coletadas 180 hemoculturas em sangue periférico, sendo 32 (17,8%) positivas para bactérias e 2 (1,1%) para fungos. Entre as 117 hemoculturas obtidas transcater, 22 (18,8%) foram positivas para bactérias e 4 (3,4%) para fungos. Foram colhidas 122 uroculturas, 1 (0,8%) positiva para bactéria e 3 (2,5%) para fungos. Das bactérias gram-positivas isoladas nos espécimes coletados em pacientes do grupo 2 (24/55; 43,6%), a mais prevalente foi *Staphylococcus coagulase negativo* (16/24; 66,7%); entre as gram-negativas (31/55; 56,4%), foram a *Klebsiella pneumoniae* (8/31; 25,8%) e a *Escherichia coli* (9/31; 29,0%) e entre os fungos, 8/9 (88,9%) eram *Candida não albicans* e 1/9 (11,1%) *Candida albicans*.

Entre as crianças do grupo 1 (as que fizeram profilaxia antimicrobiana), foram realizadas 171 hemoculturas coletadas em sangue periférico, sendo 48 (28,1%) positivas para bactérias e 3 (1,8%) para fungos. Entre as 92 hemoculturas transcater, 30 (32,6%)

foram positivas para bactérias e 1 (1,1%) para fungo. Foram colhidas 112 uroculturas, 1 (0,9%) positiva para bactéria e 1 (0,9%) para fungo. Das bactérias gram-positivas encontradas no grupo 1 (26/79; 32,9%), as mais prevalentes foram *Staphylococcus coagulase negativo* (23/26; 88,5%) e *Enterococcus faecium* (2/26; 7,7%); entre as gram-negativas (53/79; 67,1%), as mais frequentes foram *Klebsiella pneumoniae* (28/53; 52,8%) e *Escherichia coli* (19/53; 35,8%); e, entre os fungos, 2/5 (40,0%) eram *Candida tropicalis*, 2/5 (40,0%) *Candida albicans* e 1/5 (20,0%) *Candida parapsilosis*.

O perfil de resistência bacteriana está apresentado nas tabelas 3 e 4. Nas culturas realizadas de 2012 a 2017, 25/30 (83,3%) amostras de *Klebsiella pneumoniae* foram sensíveis a amicacina, 23/30 (76,7%) a meropenem e 5/30 (16,7%) a ciprofloxacino. Nas amostras de *Escherichia coli*, 16/16 (100%) foram sensíveis à amicacina e ao meropenem e, 2/16 (12,5%) ao ciprofloxacino. Quanto aos gram-positivos, 26/26 (100%) amostras do grupo *Staphylococcus coagulase negativo* eram sensíveis à linezolida, 24/25 (96,0%) à vancomicina e 2/26 (7,7%) a oxacilina. As duas amostras de *Enterococcus faecium* eram sensíveis à vancomicina e a linezolida.

Quando foi avaliado apenas o perfil de resistência bacteriana no ano de 2012, antes do início da antibioticoprofilaxia, evidenciou-se que das 6 amostras de bactérias gram-negativas testadas, 5 (83,3%) eram sensíveis ao ciprofloxacino. Na análise referente ao período em que foi feita a antibioticoprofilaxia, 2013 a 2017, foi visto que das 48 amostras testadas para esse antibiótico, 8 (16,7%) eram sensíveis.

IV. DISCUSSÃO

Nesse estudo, a distribuição entre crianças nos dois grupos avaliados foi homogênea, assim como a média da idade na admissão. O sexo predominante foi o masculino nos dois grupos, sem diferenças estatisticamente significativas. Em outros estudos, a idade e o sexo também apresentaram resultados semelhantes (18,19). No

momento da admissão, apenas cinco crianças estavam em risco nutricional (magreza/magreza acentuada), sendo a maioria do grupo 2, porém sem diferença significativa.

Quanto à procedência, foi observada uma predominância de pacientes de outras regiões do estado quando comparada a quantidade de pacientes da região metropolitana do Recife (RMR), sem diferenças entre a distribuição nos dois grupos. Outro estudo feito no estado de Pernambuco obteve resultados semelhantes (2).

Os subtipos de LMA, em ordem decrescente de prevalência, na amostra, classificados pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB), foram a M5, M4, M2 e M7, sendo classificados menos pacientes M1 e M0 (detalhes na tabela 1). Não houve diferença na distribuição dos subtipos entre os grupos avaliados. Muitos estudos fizeram a proporção entre os subtipos, incluindo a LMA-M3, e, ainda assim, foi observada uma alta prevalência dos subtipos M2 e M4 (2,18,20), semelhante ao encontrado no serviço. Apesar do número significativo de crianças com LMA-M7, a maioria delas tinha Síndrome do Down, o que condiz com a literatura (21,22).

A maioria dos pacientes teve biologia molecular negativa. Das positivas, encontramos predominância de t(8;21) e Inv16, porém distribuídas desigualmente entre os dois grupos avaliados. As duas alterações genéticas são associadas a um melhor prognóstico (23). Estudos apontam que a t(8;21) é a anormalidade mais prevalente entre as crianças (18,23).

Na admissão, 16% dos pacientes tinham hiperleucocitose ($>100.000/\text{mm}^3$), sendo considerado um fator de pior prognóstico avaliado em outros estudos (2,18,20). A maioria dos pacientes foi admitida com plaquetopenia ($<15000/\text{mm}^3$), e anemia moderada/grave ($<8\text{mg/dl}$).

Tendo em vista o impacto da antibioticoprofilaxia, não houve mudança na média de internamento por IRAS, neutropenia febril e no tempo de permanência dos internamentos. A ausência de mudanças na média de internamentos pode ser explicada por uma maior sobrevida inicial dos pacientes do grupo 1, e também pela mudança do protocolo quimioterápico em 2016, onde a intensidade e o tempo de quimioterapia foram expandidos com conseqüente aumento do tempo de neutropenia. Essa mudança do protocolo também pode justificar a ausência de mudança significativa no tempo de permanência dos internamentos.

Avaliando os internamentos apenas nos pacientes que terminaram o tratamento, foi vista uma queda na média dos internamentos por IRAS e neutropenia febril, porém sem diferença estatisticamente significativa. O tempo de permanência foi diferente, sendo mais longo para o grupo que realizou a antibioticoprofilaxia, o que poderia ser explicado também pelo prolongamento do tempo de neutropenia. Além disso, mais pacientes do grupo 2 foram a óbito antes de finalizar o tratamento, acentuando essa diferença entre os grupos sob essa condição.

Os estudos que avaliam o uso de antibiótico profilático ainda apresentam muitas divergências nos resultados. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, onde o esquema profilático envolvia apenas ciprofloxacino, não evidenciou mudança na incidência de internamentos por febre, infecção, tempo de internamento e mortalidade (24). Porém, outros estudos que avaliam também o uso desse antibiótico comprovaram uma redução nos internamentos (25). Em uma pesquisa que envolvia profilaxia com vancomicina ou cefepime houve redução do número de internamentos por infecções documentadas e bacteremia, porém sem mudanças naqueles por neutropenia febril (5).

Quanto aos desfechos, houve uma redução importante nos óbitos livre de eventos, o que pode significar uma sobrevida melhor nos primeiros meses de

quimioterapia, momento crítico do tratamento. A recidiva apresentou-se como um evento muito presente entre os pacientes com LMA, representando cerca de metade daqueles que entraram em remissão completa, porém, sem diferença entre os grupos. Dado semelhante a outro estudo realizado na instituição, onde a ocorrência de recidiva foi de 42,6% (2). A maioria dos sobreviventes livre de eventos foi do grupo que realizou a profilaxia.

A sobrevida livre de eventos (figura 5) em dois anos mostrou-se superior no grupo 1 quando comparada ao grupo 2 (41% x 25%, respectivamente), porém sem diferença estatisticamente significativa, o que pode ser justificado pelo pequeno tamanho da amostra. Outro estudo realizado em Pernambuco, envolvendo o registro de câncer de base populacional do Recife, de 2000 a 2014, encontrou uma sobrevida populacional em cinco anos de 38,4% (2).

Houve uma predominância de bactérias gram-negativas nos dois grupos. O que difere da literatura, onde são descritos perfis bacteriológicos com prevalência de bactérias gram-positivas (24,26), contudo, nestes estudos, a profilaxia antibiótica era realizada apenas com ciprofloxacino. Outro estudo realizado em um centro onde a profilaxia envolvia teicoplanina ou vancomicina houve uma redução importante na sepse por cocos gram-positivos (27).

O protocolo adotado no IMIP envolve tanto o ciprofloxacino, quanto a vancomicina. Foi visto que a resistência ao ciprofloxacino encontra-se elevada nas amostras testadas (tabelas 4 e 5). Isso pode corroborar com a prevalência de bactérias gram-negativas nos pacientes avaliados e poderia sugerir uma ineficácia do ciprofloxacino como agente profilático, inalterando a média de internamentos e o tempo de permanência entre os dois grupos.

A bactéria gram-positiva mais prevalente nos dois grupos foi o *Staphylococcus coagulase negativo*, e das gram-negativas, foi *Klebsiella pneumoniae*, seguida por *Escherichia coli*, bactérias que se encontram também com maior prevalência em outros estudos (24,26).

A análise do perfil de resistência bacteriana foi uma limitação deste estudo, visto que o laboratório vigente no serviço só entrou em operação no final do ano de 2011 e não tivemos acesso aos antibiogramas das culturas no período de 2009-2011, por este motivo, a análise do perfil de resistência foi realizada apenas de 2012 a 2017.

Em relação ao perfil de resistência bacteriana, foi visto que tanto a *Klebsiella pneumoniae* quanto a *Escherichia coli* possuíram uma sensibilidade bastante reduzida em relação ao ciprofloxacino. Isso pode ser justificado pelo uso comum do antibiótico no serviço, já que quando foi avaliado o perfil de resistência em 2012, antes do início da antibioticoprofilaxia, foi visto que a maioria das amostras de gram-negativos era sensível a esse antibiótico, contudo, a amostra avaliada nesse ano era pequena. Na literatura, existem estudos que associam a profilaxia com quinolonas ao aumento de bactérias gram-negativas resistentes a múltiplos fármacos (28,29), porém outros não replicam o achado, encontrando o perfil de resistência a quinolonas semelhante entre os grupos (24).

Para as bactérias gram-negativas mais prevalentes, também foram encontrados níveis de sensibilidade abaixo de 30% a levofloxacino, ampicilina-sulbactam, ceftriaxone e cefuroxima. Amicacina e carbapenêmicos (Meropenem, Imipenem, Ertapenem) apresentaram níveis de sensibilidade acima de 70% nas amostras testadas.

Quanto às gram-positivas, foi observada uma baixa sensibilidade das bactérias a oxacilina. A vancomicina, fármaco utilizado no protocolo profilático do serviço, apresentou altos níveis de sensibilidade, o que pode justificar seu emprego no esquema.

No entanto, uma preocupação constante da literatura é o aumento da resistência induzida pelo uso da vancomicina (30). Em um estudo, foi observado um crescente número de enterococcus resistente à vancomicina (ERV) em pacientes com LMA, onde o uso desse antibiótico era comum (27). No presente estudo, não foi evidenciada nenhum ERV nas amostras testadas.

Tomando como base os resultados obtidos, é necessário que haja reavaliação do protocolo utilizado no serviço, visto que a profilaxia trouxe uma diminuição nos óbitos livres de eventos, mas não alterou os outros parâmetros avaliados. Além disso, a cobertura para bactérias gram-negativas está ineficaz, considerando a persistência de um elevado número de infecções por essas bactérias e o alto nível de resistência dessas ao ciprofloxacino. Com o intuito de melhorar a abordagem desses pacientes, é necessário que haja mais estudos que avaliem esse tema, visto que ainda não há um consenso na literatura e o combate às infecções em pacientes com LMA ainda é um grande desafio, principalmente na indução do tratamento.

V. AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do ambulatório de Oncologia Pediátrica e do CientíficaLAB do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – CNPq/ IMIP.

VI. REFERÊNCIAS

1. Lins MM, Santos M de O, de Albuquerque M de FPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017;64(8):1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26391>
2. Lins MM. Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco. 2017.
3. Figueira F, Regina E, Giugliani J, Madalena M, Rosa M. *Pediatria- Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira*. 4th ed. 1348–1354 p.
4. Ra BLEI, Ria DEPAT. *Tratado de Pediatria*. 2017;2:1540–4.
5. Hiroto Inaba, MD P, , Aditya H Gaur M, , Xueyuan Cao P, Flynn PM, MD, , Stanley B Pounds P, et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015;25(8):713–24.
6. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: Analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4384–93.
7. Yao J-F, Li N, Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pediatric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2017;130(17):2076. Available from: <http://www.cmj.org/text.asp?2017/130/17/2076/213411>
8. 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 infectología* [Internet]. 2014;31(3):333–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: Decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J*. 2016;6(1):8–11.
10. McCarthy MW, Walsh TJ. Prophylactic Measures During Induction for Acute

Myeloid Leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(3).

11. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: New evidence, practical decisions. *Cancer.* 2006;107(8):1743–51.
12. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2008;113(2):376–82.
13. Nolt D LS, Malempati S MJ, G, Thomas, G T, Chang BH, L. S. Preventive Antibiotics in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1149–54.
14. Boztug H, Mığhlegger N, Pığtschger U, Attarbaschi A, Peters C, Mann G, et al. Antibiotic prophylaxis with teicoplanin on alternate days reduces rate of viridans sepsis and febrile neutropenia in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* [Internet]. 2017;96(1):99–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2833-5>
15. Vliet MJ Van, Tissing WJE, Dun CAJ, Meessen NEL, Kamps WA, Bont ESJM De, et al. Chemotherapy Treatment in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Antimicrobial Prophylaxis Leads to a Relative Increase of Colonization with Potentially Pathogenic Bacteria in the Gut. 2009;49.
16. Sartelli M, Mckimm J, Bakar MA. Health care-associated infections – an overview. 2018;2321–33.
17. De Souza Viana L, Serufo JC, Da Costa Rocha MO, Costa RN, Duarte RC. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008;16(7):841–6.
18. De Lima MC, Da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: Analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(3):283–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.008>
19. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Acute myeloid leukemia in childhood : fifteen-year experience in a single institution. 2003;489–96.
20. Cristófani LM, Júnior PTM. Perspectivas para a leucemia mielóide aguda na infância após a observação de um grupo de pacientes tratados convencionalmente. 2006;28(4):246–52.

21. Shareef O Al, Abrar MB, Sudairy A, Ghemlas I Al, Al S, Walid B, et al. Treatment results in children with myeloid leukemia of Down syndrome in Saudi Arabia: a multicenter SAPHOS leukemia group study. *Leuk Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2017.04.004>
22. Zubizarreta P, Felice S, Alfaro E, Fraquelli L, Casak S, Cygler A, et al. Acute myelogenous leukemia in Down ' s syndrome : report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. 1998;22:465–72.
23. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. 2005;2030–42.
24. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):e78–84.
25. Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer*. 2014;120(8):1255–62.
26. Al Omar S, Anabtawi N, Al Qasem W, Rihani R. Bacterial Infections in Children with Acute Myeloid Leukemia Receiving Ciprofloxacin Prophylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(3):e131–5.
27. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: Patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol*. 2007;79(3):226–33.
28. Castagnola E, Haupt R, Micozzi A, Caviglia I, Testi AM, Giona F, et al. Research note. 2005;505–7.
29. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: Breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer*. 2010;116(4):967–73.
30. Sun Y, Ribeiro R, Huskey RL, Rubnitz JE, Wolf J, Tang L, et al. Adverse Effects of Intravenous Vancomycin-Based Prophylaxis during Therapy for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(3):1–9.

Tabela 1 – Características demográficas, biológicas, clínicas e evolução dos 83 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda de acordo com o período de antibioticoprofilaxia no IMIP, Recife, 2009–2017.

VARIÁVEIS	Antibioticoprofilaxia			p
	Total N (%)	SIM N (%)	NÃO N (%)	
Número de pacientes	83 (100,0)	39 (47,0)	44 (53,0)	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, BIOLÓGICAS E CLÍNICAS:				
Idade (média ± DP; extremos)	6,6±5,4;0,2-17,7	6,7±5,5;0,3-17,7	6,6±5,5;0,2-17,5	0,882
Sexo				
Feminino	34 (41,0)	16 (47,1)	18 (52,9)	0,990
Masculino	49 (59,0)	23 (46,9)	26 (53,1)	
Procedência				
Recife e região metropolitana	33 (39,8)	13 (39,4)	20 (60,6)	0,260
Outros	50 (60,2)	26 (52,0)	24 (48,0)	
Estado nutricional (peso/altura ou IMC) *				
score z < -2	5 (6,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	0,212
score z ≥ -2	78 (94,0)	38 (48,7)	40 (51,2)	
Tipo LMA				
M0	6 (7,2)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,771
M1	9 (10,8)	6 (66,7)	3 (33,3)	
M2	15 (18,1)	8 (53,3)	7 (46,7)	
M4	16 (19,3)	7 (43,7)	9 (56,3)	
M5	21 (25,3)	8 (38,1)	13 (61,9)	
M6	3 (3,6)	1 (33,3)	2 (66,7)	
M7	13 (15,7)	7 (47,0)	6 (53,0)	
Entre os M7				0,612
Com Síndrome de Down	10 (12,0)	5 (50,0)	5 (50,0)	
Sem Síndrome de Down	3 (3,6)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Translocação				
Negativo	55 (66,2)	26 (47,3)	29 (52,7)	0,024
t(9;11)	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (100,0)	
t(8;21)	13 (15,7)	3 (23,1)	10 (76,9)	
Inv16	13 (15,7)	10 (76,9)	3 (23,1)	
Hemoglobina (mediana)	7,75 ---	7,85 ---	7,5 ---	
<8 mg/ml	46 (55,4)	21 (45,7)	25 (54,3)	0,786
≥8 mg/ml	37 (44,6)	18 (48,7)	19 (51,3)	
Leucócitos na admissão (baseline)				
<100 × 10 ⁹ /L	69 (83,1)	34 (49,3)	35 (50,7)	0,354
≥100 × 10 ⁹ /L	14 (16,9)	5 (35,7)	9 (64,3)	
Contagem de Plaquetas				
<150000/mm ³	77 (92,8)	35 (45,6)	42 (54,5)	0,316
>150000/mm ³	6 (7,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	
Infecção na admissão	56 (67,5)	---	---	

Tabela 1 (Continuação) – Características demográficas, biológicas, clínicas e evolução dos 83 pacientes com Leucemia Mieloide Aguda de acordo com o período de antibioticoprofilaxia no IMIP, Recife, 2009–2017.

VARIÁVEIS	Antibioticoprofilaxia			p
	Total N (%)	SIM N (%)	NÃO N (%)	
EVOLUÇÃO CLÍNICA				
Remissão completa	65 (78,3)	34 (52,3)	31 (47,7)	0,065
Final do tratamento	63 (75,9)	33 (52,4)	30 (47,6)	0,081
Internamentos				
IRAS (média ± DP; extremos)	4,1±2,1;0-10	4,1±2,1;0-9	4,1±2,2;1-10	0,9704
Neutropenia febril (média ± DP; extremos)	2,9±1,6;0-6	2,9±1,5;0-6	2,9±1,8;0-6	0,9873
Tempo de permanência em dias (média ± DP; extremos)	11,5±9,4;1-79	12,4±8,7;1-50	10,8±9,9;2-79	0,1129
Internamentos em pacientes que concluíram tratamento				
Internamentos por IRAS (média ± DP; extremos)	4,57±1,8;1-9	4,4±2,0;1-9	4,8±1,6;1-8	0,3437
Internamentos por NF (média ± DP; extremos)	3,3±1,4;0-6	3,1±1,4;0-6	3,5±1,5;1-6	0,1925
Tempo de permanência em dias (média ± DP; extremos)	10,9±8,7;2-79	12,6± 8,8;2-50	9,2± 8,3;2-79	0,0009
Desfecho				
Recidiva	31 (37,4)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,027
Óbitos antes de falha indutória /recidiva/TMO **	22 (26,5)	5 (22,7)	17 (77,3)	
Falha indutória	2 (2,4)	2 (100,0)	0 (00,0)	
Transplante Medula Óssea	2 (2,4)	2 (100,0)	0 (00,0)	
Sobreviventes livres de eventos	26 (31,3)	15 (57,7)	11 (42,3)	

*Estado nutricional (peso/altura ou IMC): foi utilizado peso/altura para as crianças com menos de 5 anos e o IMC para as crianças com mais de 5 anos.

**Comparação entre óbitos antes de eventos em relação a todos os outros desfechos entre os grupos (p=0,008).

Tabela 2 – Perfil bacteriológico dos pacientes com Leucemia Mieloide Aguda sem antibioticoprofilaxia (A) e com antibioticoprofilaxia (B), Recife, 2009–2017.

A)					B)				
Resultado	SANGUE PERIFÉRICO	SANGUE TRANSCATETER	URINA	TOTAL	Resultado	SANGUE PERIFÉRICO	SANGUE TRANSCATETER	URINA	TOTAL
NEGATIVO	146	91	118	355	NEGATIVO	120	61	110	291
POSITIVO	34	26	4	64	POSITIVO	51	31	2	84
Bactérias	32 (17,8)	22 (18,8)	1 (0,8)	55	Bactérias	48 (28,1)	30 (32,6)	1 (0,9)	79
Gram-Positivos	12 (37,5)	12 (54,5)	0 (0,0)	24 (43,6)	Gram-Positivos	14 (29,2)	12 (40,0)	0 (0,0)	26 (32,9)
Staphylococcus coagulase negativo	9	7	0	16 (66,7)	Staphylococcus coagulase negativo	12	11	0	23 (88,5)
Enterococcus faecium	0	0	0	0 (0,0)	Enterococcus faecium	1	1	0	2 (7,7)
Streptococcus viridans	0	1	0	1 (4,2)	Streptococcus viridans	1	0	0	1 (3,8)
Streptococcus pneumoniae	2	2	0	4 (16,7)	Streptococcus pneumoniae	0	0	0	0 (0,0)
Streptococcus alfa haemolytico	1	2	0	3 (12,5)	Streptococcus alfa haemolytico	0	0	0	0 (0,0)
Fungos	2 (1,1)	4 (3,4)	3 (2,5)	9	Fungos	3 (1,8)	1 (1,1)	1 (0,9)	5
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	0	0 (0,0)	<i>Candida tropicalis</i>	2	0	0	2 (40,0)
<i>Candida albicans</i>	0	0	1	1 (11,1)	<i>Candida albicans</i>	0	1	1	2 (40,0)
<i>Candida não albicans</i>	2	4	2	8 (88,9)	<i>Candida não albicans</i>	0	0	0	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	0	0 (0,0)	<i>Candida parapsilosis</i>	1	0	0	1 (20,0)
Outros fungos	0	0	0	0 (0,0)	Outros fungos	0	0	0	0 (0,0)
Gram-Negativos	20 (62,5)	10 (45,5)	1 (100,0)	31 (56,4)	Gram-Negativos	34 (70,8)	18 (60,0)	1 (100,0)	53 (67,1)
Elizabethkingia meningoseptica	0	0	0	0 (0,0)	Elizabethkingia meningoseptica	0	1	0	1 (1,9)
Klebsiella pneumoniae	5	3	0	8 (25,8)	Klebsiella pneumoniae	20	7	1	28 (52,8)
Pseudomonas aeruginosa	3	2	0	5 (16,1)	Pseudomonas aeruginosa	1	1	0	2 (3,8)
Pseudomonas luteola	0	0	0	0 (0,0)	Pseudomonas luteola	0	1	0	1 (1,9)
Morganella morganii	0	0	0	0 (0,0)	Morganella morganii	0	1	0	1 (1,9)
Escherichia coli	7	2	0	9 (29,0)	Escherichia coli	12	7	0	19 (35,8)
Enterobacter cloacae	0	1	0	1 (3,2)	Enterobacter cloacae	1	0	0	1 (1,9)
Stenotrophomonas maltophilia	2	1	0	3 (9,7)	Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0 (0,0)
Proteus mirabilis	1	0	1	2 (6,5)	Proteus mirabilis	0	0	0	0 (0,0)
Escherichia coli enteropatogênica	0	0	0	0 (0,0)	Escherichia coli enteropatogênica	0	0	0	0 (0,0)
Acinetobacter baumannii	1	0	0	1 (3,2)	Acinetobacter baumannii	0	0	0	0 (0,0)
Serratia marcescens	1	0	0	1 (3,2)	Serratia marcescens	0	0	0	0 (0,0)
Pseudomonas stutzeri	0	0	0	0 (0,0)	Pseudomonas stutzeri	0	0	0	0 (0,0)
Enterobacter gergoviae	0	1	0	1 (3,2)	Enterobacter gergoviae	0	0	0	0 (0,0)
TOTAL	180	117	122	419	TOTAL	171	92	112	375

Tabela 3 – Sensibilidade aos antimicrobianos das principais bactérias Gram-negativas isoladas em hemocultura (sangue periférico e transcater) e urocultura de pacientes pediátricos hospitalizados na Oncologia Pediátrica do IMIP, de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

Bactérias Gram-negativas	AMICACINA	GENTAMICINA	CEFTAZIDIMA	CEFOTAXIMA	CEFEPIME	CIPROFLOXACINA	MEROPENEM	IMPENEM	ERTAPENEM	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	AZTREONAM	COLISTINA ou POLIMIXINA	LEVOFLOXACINA	AMPICILINA + SULBACTAM	CEFTRIAXONE	CEFUROXIMA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	83,3 (30)	70,0 (30)	27,6 (29)	50,0 (4)	34,5 (29)	16,7 (30)	76,7 (30)	79,3 (29)	67,8 (28)	26,9 (26)	100,0 (2)	100,0 (6)	0,0 (5)	12,0 (25)	21,7 (23)	21,7 (23)
<i>Escherichia coli</i>	100,0 (15)	62,5 (16)	56,2 (16)	100,0 (3)	62,5 (16)	12,5 (16)	100,0 (16)	93,7 (16)	93,3 (15)	58,3 (12)	100,0 (2)	100,0 (1)	-	11,1 (9)	25,0 (12)	27,3 (11)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100,0 (2)	100,0 (3)	100,0 (3)	-	100,0 (3)	100,0 (3)	100,0 (3)	100,0 (3)	-	100,0 (2)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	100,0 (1)	-	-
<i>Pseudomonas luteola</i>	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	100,0 (1)	0,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	100,0 (1)	-	-	-	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0 (2)	-	-	-
<i>Morganella morganii</i>	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	100,0 (1)	-	-	-	-	-	-	-
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	0,0 (1)	0,0 (1)	0,0 (1)	-	0,0 (1)	100,0 (1)	0,0 (1)	0,0 (1)	-	0,0 (1)	-	-	-	0,0 (1)	0,0 (1)	0,0 (1)

n= % de amostras sensíveis; () = Número de amostras testadas

Tabela 4 – Sensibilidade aos antimicrobianos das principais bactérias Gram-positivas isoladas em hemocultura (sangue periférico e transcateter) e urocultura de pacientes pediátricos na Oncologia Pediátrica do IMIP, de janeiro de 2012 a dezembro de 2017.

Bactérias Gram-positivas	ERITROMICINA	PENICILINA	OXACILINA	CLINDAMICINA	VANCOMICINA	LINEZOLIDA	CIPROFLOXACINA	GENTAMICINA	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	24,0 (25)	4,0 (25)	7,7 (26)	50,0 (26)	96,0 (25)	100,0 (26)	62,5 (24)	66,7 (24)	45,8 (24)
<i>Enterococcus faecium</i>	0,00 (1)	0,00 (2)	-	-	100,0 (2)	100,0 (2)	00,0 (2)	00,0 (2)	-
<i>Streptococcus viridans</i>	50,0 (2)	0,0 (1)	0,0 (1)	100,0 (2)	100,0 (2)	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	100,0 (1)	-	-	-	-

n= % de amostras sensíveis; () = Número de amostras testadas.

Figura 1 – Gráfico da sobrevida livre de eventos dos pacientes com Leucemia Mieloide Aguda sem antibioticoprofilaxia e com antibioticoprofilaxia, Recife, 2009–2017.

