

# Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy

*Antibioticoterapia oral versus endovenosa em crianças neutropênicas febris recebendo quimioterapia*

Ângela Rech Cagol<sup>1</sup>, Cláudio Galvão de Castro Junior<sup>2</sup>, Maria Cristina Martins<sup>3</sup>, Adão Leal Machado<sup>4</sup>, Renato Chagas Ribeiro<sup>5</sup>, Lauro J. Gregianin<sup>6</sup>, Algemir Lunardi Brunetto<sup>7</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Comparar o uso de antibioticoterapia endovenosa *versus* oral.

**Métodos:** Foram selecionadas todas as crianças e adolescentes neutropênicos com idade inferior a 18 anos classificados como baixo risco para complicações e recebendo quimioterapia. O estudo ocorreu entre 2002 e 2005 na Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS). Os pacientes, divididos em grupo A e grupo B, eram randomizados para receber terapia oral ou endovenosa. O tratamento utilizado para o grupo A foi ciprofloxacina e amoxicilina/clavulanato via oral e placebo endovenoso e, para o grupo B, cefepime e placebo oral.

**Resultados:** Foram selecionados 91 episódios consecutivos de neutropenia febril em 58 crianças. Para os pacientes do grupo A, a taxa de falência foi de 51,2% e a média de tempo de hospitalização foi de 8 dias (variação de 2-10). Para os pacientes tratados com antibioticoterapia endovenosa, a taxa de falência foi de 45,8% e a média de tempo de hospitalização foi de 7 dias (variação de 3-10).

**Conclusão:** Neste estudo não houve diferenças entre a antibioticoterapia oral *versus* a terapia endovenosa. Estudos randomizados com maior número de pacientes são necessários antes de padronizar a terapêutica oral como tratamento para esta população de pacientes.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):531-535: Pediatria, neutropenia, câncer.*

## Abstract

**Objective:** To compare the use of intravenous vs. oral antibiotic therapy.

**Methods:** All febrile neutropenic patients younger than 18 years old with low risk of complications and receiving chemotherapy were selected. The study was conducted from 2002 to 2005 at the Pediatric Oncology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. Patients were divided into group A and group B and were randomly assigned to receive oral or intravenous therapy. The empirical antimicrobial treatment used for group A consisted in oral ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanate and intravenous placebo, and group B received cefepime and oral placebo.

**Results:** A total of 91 consecutive episodes of febrile neutropenia in 58 children were included in the study. For patients of group A, treatment failure rate was 51.2%; the mean length of hospital stay was 8 days (range 2-10 days). For patients treated with intravenous antibiotic therapy, treatment failure rate was 45.8%; the mean length of hospital stay was 7 days (range 3-10 days).

**Conclusion:** There was no difference in the outcome in oral vs. intravenous therapy. There is need of larger randomized trials before oral empirical therapy administered to this population should be considered the new standard of treatment.

*J Pediatr (Rio J). 2009;85(6):531-535: Pediatrics, neutropenia, cancer.*

1. Doutora, Oncologia Pediátrica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Professora adjunta, Pediatria, Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS. Médica Oncologista Pediátrica, Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Porto Alegre, RS.
2. Mestre, Oncologia Pediátrica, UFRGS, Porto Alegre, RS. Médico oncologista pediátrico, Unidade de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.
3. Médica Oncologista Pediátrica, Unidade de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.
4. Mestre. Infectologista Pediátrico, Unidade de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.
5. Farmacêutico, Unidade de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.
6. Doutor, Oncologia Pediátrica, UFRGS, Porto Alegre, RS. Médico oncologista pediátrico, Unidade de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.
7. Doutor. Chefe, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Este trabalho foi realizado no Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Cagol AR, de Castro Junior CG, Martins MC, Machado AL, Ribeiro RC, Gregianin LJ, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):531-535.

Artigo submetido em 08.06.09, aceito em 09.09.09.

doi:10.2223/JPED.1956

## Introdução

Até a década passada, praticamente todas as crianças portadoras de câncer que apresentavam um episódio de neutropenia febril eram hospitalizadas e manejadas com antibiótico endovenoso de largo espectro a despeito de sua condição clínica. Mais recentemente, muitos investigadores têm mostrado que pacientes neutropênicos com febre compõem um grupo heterogêneo e podem apresentar diversos graus de riscos de complicações relacionados ao tratamento oncológico<sup>1</sup>. Nos últimos anos, vários estudos têm buscado identificar fatores clínicos e laboratoriais que possibilitem identificar, em um grupo heterogêneo de pacientes neutropênicos, aqueles que têm maior risco de complicações e aqueles de bom prognóstico, que, normalmente, evoluem com rápida defervescência do quadro febril, sem maiores complicações. A identificação desses fatores objetiva a individualização do tratamento de acordo com fatores de risco do episódio febril.

Existem cada vez mais evidências suportando a ideia de que pacientes neutropênicos de baixo risco não necessitam necessariamente hospitalização e antibioticoterapia de amplo espectro prolongados para infecções invasivas bacterianas. As estratégias para esse grupo incluem tratamentos antimicrobianos de curta duração com conseqüente redução do período de hospitalização e manejo ambulatorial com uso de antibióticos orais<sup>2</sup>. Muitas dessas evidências, contudo, provêm de estudos em adultos. Kern et al.<sup>3</sup> e Freifeld et al.<sup>4</sup> demonstraram a eficácia e segurança do tratamento antimicrobiano oral se comparado com o regime parenteral em estudos clínicos selecionados em pacientes de baixo risco.

Além de ser tão efetiva quanto a terapêutica endovenosa, a terapia oral tem apresentado vantagens sobre a terapêutica endovenosa: 1) não requer o uso de acesso intravenoso; 2) pode ser administrada em meio ambulatorial, o que reduz o contato dos pacientes com patógenos nosocomiais; 3) pode melhorar a qualidade de vida; e 4) poderá reduzir substancialmente os custos<sup>3</sup>.

A confirmação, através de estudos clínicos, de que crianças com neutropenia febril podem ser tratadas em nível ambulatorial é sempre bem-vinda em pediatria. Os autores escolheram ciprofloxacina e amoxicilina/clavulanato como regime oral, porque ambos agentes são bem absorvidos quando ingeridos por via oral e porque essa associação apresenta boa cobertura contra bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos<sup>5</sup>. Num conjunto de pacientes hospitalizados, comparou-se a eficácia da terapêutica oral *versus* cefepime, que se mostra como uma das opções de monoterapia endovenosa utilizada em pacientes com neutropenia febril.

## Pacientes e métodos

### Seleção de pacientes

Pacientes com idade inferior a 18 anos e com neutropenia febril de baixo risco para infecção bacteriana invasiva, tratados com quimioterapia entre setembro de 2002 e abril de 2005 na Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), foram elegíveis para o estudo. É um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo

controlado. Para a análise, foram estabelecidos no máximo três episódios de neutropenia febril por paciente. Todas as crianças participantes estavam no programa de quimioterapia e nenhuma delas apresentava indicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Todos os pacientes eram portadores de cateter venoso central implantado na ocasião da hospitalização. O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Hospitalar. Se o paciente era alocado mais de uma vez para o estudo, o consentimento informado era aplicado novamente.

### Definições

A neutropenia foi definida pela contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mcL, e a febre, por uma medida única da temperatura axilar maior ou igual a 38,5 °C, ou três medidas entre 37 e 38,4 °C num período de 24 horas.

Os autores definiram como baixo risco para complicações infecciosas os pacientes com neutropenia febril que não apresentavam comorbidades indicativas de gravidade, como septicemia bacteriana prévia, suspeita de infecção do acesso venoso central, choque séptico, instabilidade metabólica, alteração do nível de consciência, sangramento com necessidade de hemotransfusão, desidratação, abscesso perirretal ou de tecidos moles, vômitos ou falência de órgãos. A dose intensidade de quimioterapia não foi considerada como critério para alocar pacientes no grupo de baixo risco. Pacientes portadores de tumor sólido, incluindo aqueles com doença refratária ou recaída e com leucemia aguda em fase de manutenção da terapêutica, foram aceitos para inclusão. Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas e aqueles com leucemia aguda em fase de quimioterapia de indução e intensificação foram considerados de alto risco e, portanto, não foram incluídos no estudo.

### Tratamento e avaliação inicial

A avaliação inicial incluía história clínica e exames físico e laboratorial, com o objetivo de identificar possíveis focos de infecção. Os testes laboratoriais incluíam hemograma completo, níveis séricos de ureia, creatinina, bilirrubinas, transaminases, hemocultura via acesso venoso central ou via periférica, exame comum de urina, urocultura e radiografia torácica.

Os pacientes eram admitidos na unidade e randomizados para receber terapêutica oral ou intravenosa. Cada paciente poderia participar do estudo no máximo em três episódios de neutropenia febril, sendo randomizados a cada evento.

A randomização foi realizada por distribuição em blocos de 10 pacientes, sendo a seleção realizada através de sorteio por uma farmacêutica antes de iniciar a inclusão de pacientes no estudo. Os pacientes foram alocados para o grupo A ou B, sendo que o grupo A recebia tratamento antimicrobiano por via oral e o grupo B, por via endovenosa, sem o conhecimento do pesquisador principal, que seria cego para esta informação.

O tratamento utilizado para o grupo A era ciprofloxacina 30 mg/kg/dia via oral a cada 12 horas (dose máxima diária de

1.500 mg) associado a amoxicilina/clavulanato 30 mg/kg/dia a cada 8 horas (dose máxima de 1.500 mg/dia), também via oral, e placebo intravenoso. Para o grupo B, era utilizado cefepime 150 mg/kg/dia via endovenosa a cada 8 horas (dose máxima diária de 4 g) e placebo oral.

### Evolução clínica

Os pacientes de ambos os grupos eram avaliados diariamente. O tempo de tratamento e a alta hospitalar eram decididos quando ocorria resolução da febre e recuperação da contagem de neutrófilos (isto é, contagem de neutrófilos acima de 1.000/mcL), presença de hemocultura negativa e ausência de febre por um período de pelo menos 48 horas. A monitorização incluía exame físico diário direcionado aos possíveis focos de infecção e avaliação laboratorial com hemograma completo a cada 3 dias.

### Desfecho

Os resultados foram considerados desfavoráveis se ocorressem uma ou mais das seguintes situações indicativas de infecção bacteriana invasiva: 1) instabilidade hemodinâmica não atribuída à perda de volume; 2) persistência de febre após 72 horas do início do antibiótico; 3) recorrência de febre após 48 horas de período afebril persistindo por mais de 24 horas consecutivas; 4) morte durante o período de infecção; 5) vômitos grau 3 ou 4; e 6) infecções que necessitavam associar um antibiótico diferente ao do esquema proposto pelo estudo.

O resultado era considerado favorável se nenhuma das situações indicativas de infecção bacteriana invasiva ocor-

resse e o paciente completasse o tratamento sem necessitar ajustes da terapêutica antimicrobiana.

Quando um patógeno era isolado, o estudo era aberto, e o tratamento era ajustado de acordo com a hemocultura e o antibiograma, exceto quando o paciente estivesse clinicamente estável e afebril. Nesse caso, o tratamento era mantido.

### Análise estatística

A amostra foi calculada esperando uma taxa de falência de 20% para o tratamento endovenoso *versus* 50% para os pacientes tratados com terapêutica oral. Considerando erro tipo I (alfa) de 5% e poder estatístico de 80%, foi calculada uma amostra de 45 episódios para cada grupo.

Variáveis contínuas foram descritas com mediana, média e intervalo interquartil (IQ 25-75%). Comparações foram realizadas usando o Teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram descritas por números e porcentagens e comparadas através dos testes de qui-quadrado e teste exato de Fisher, conforme o necessário. O nível de significância estatística estabelecido foi alfa = 0,05. Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS versão 14.0.

### Resultados

Ocorreram 91 episódios de neutropenia febril em 58 crianças incluídas no estudo. As características dos pacientes estão listadas na Tabela 1. Todos os pacientes apresentavam contagens de neutrófilos abaixo de 1.000/mcL.

**Tabela 1** - Características e desfechos de acordo com o tratamento

Características	Via do antibiótico		p
	Oral, n = 43	Endovenoso, n = 48	
Idade (anos)	7,9±4,3	7,6±4,8	0,50*
Média (mínimo-máximo)	6,0 (4,4-11,4)	6,2 (3,4-11,7)	
Sexo masculino, n (%)	26 (60,5)	31 (64,6)	0,85†
Doença, n (%)			0,99†
Tumor sólido	39 (90,7)	43 (89,6)	
Neoplasia hematológica	4 (9,3)	5 (10,4)	
Contagem de neutrófilos / mcL < 1.000, n (%)	43 (100,0)	48 (100,0)	0,99†
Razões para troca de regime, n (%)			
Febre persistente	7 (16,3)	15 (31,3)	0,16†
Cultura positiva	4 (9,3)	4 (8,3)	0,99‡
Vômitos	3 (7,0)	1 (2,1)	0,34‡
Mucosite severa	1 (2,3)	-	0,47‡
Celulite anal	1 (2,3)	-	0,47‡
Diarreia	-	1 (2,1)	0,99‡
Sem razões aparentes	3 (7,0)	-	0,10‡
Tempo médio de hospitalização em dias (variação)	8,0 (2,0-10,0)	7,0 (3,0-10,0)	0,37
Falha de tratamento, n (%)	22 (51,2)	22 (45,8)	0,77†

Oral = amoxicilina/clavulanato-ciprofloxacina; endovenoso = cefepime. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil 25-75%) ou porcentagens.

\* Teste U de Mann-Whitney.

† Qui-quadrado.

‡ Teste exato de Fisher.

Os diagnósticos dos pacientes incluídos no estudo foram osteossarcoma (10 pacientes), tumor neuroectodérmico primitivo de sistema nervoso central (sete), tumor de Wilms (sete), rabdomyosarcoma (seis), sarcoma de tecidos moles (sete), leucemia (sete), hepatoblastoma (dois), neuroblastoma (seis), sarcoma de Ewing (dois), retinoblastoma (dois), linfoma (um) e tumor gonadal (um).

Para os pacientes do grupo A, houve um índice de ineficácia de 51,2%. A média de tempo de hospitalização, para todos os pacientes desse grupo, foi de 8 dias (variação de 2-10 dias). Os eventos que levaram a troca do esquema de tratamento foram vômitos grau 3 ou 4 (três casos), persistência de febre por mais de 72 horas (sete episódios), hemocultura positiva (quatro episódios), mucosite severa (um episódio), celulite anal (um episódio) e sem causa aparente (três episódios).

Para os pacientes tratados no grupo B houve um índice de ineficácia do tratamento de 45,8%, ou seja, superior à taxa de falha calculada inicialmente. Os autores não esperavam encontrar tantas falhas neste grupo, sendo que isto provavelmente tenha acontecido porque na alocação dos pacientes não foi levada em consideração a dose intensidade de quimioterapia e nem o estadiamento da doença. A média de tempo de hospitalização nesse grupo foi de 7 dias (variação de 3-10 dias). Eventos que levaram a troca de antibiótico foram vômitos grau 3 ou 4 (um episódio), persistência de febre por mais de 72 horas (15 episódios), hemocultura positiva (quatro episódios) e diarreia (um episódio).

Quando se compara a ineficácia do tratamento entre os regimes A e B, encontra-se um percentual muito estreito de falha entre a terapia oral (51,2%) *versus* a endovenosa (45,8%) que não foi considerada estatisticamente significativa (diferença: 5,4; intervalo de confiança de 95%: -17,3 a 28,1;  $p = 0,77$ ).

## Discussão

A melhor estratégia para o tratamento da neutropenia febril em pacientes com câncer ainda não é totalmente conhecida, e estudos que investiguem a eficácia da terapêutica oral são bem-vindos.

Alguns estudos em pacientes adultos têm verificado que a terapia oral é uma opção aceitável para a população de pacientes neutropênicos febris de baixo risco. Klastersky et al.<sup>6</sup> demonstraram que o uso oral de ciprofloxacina e amoxicilina/clavulanato permitiu que os pacientes com fatores de baixo risco para complicações infecciosas tivessem alta hospitalar mais precocemente.

A segurança da terapia oral em pacientes neutropênicos febris de baixo risco já tem sido demonstrada em crianças. Paganini et al.<sup>7</sup> trataram 175 episódios de neutropenia febril de baixo risco e demonstraram que o uso de ciprofloxacina oral em pacientes ambulatoriais após 24 horas do uso de dose única de esquema intravenoso de ceftriaxone e amicacina foi tão seguro e eficaz quanto o uso parenteral de ceftriaxone. Gupta et al.<sup>8</sup> publicaram um estudo randomizado comparando a eficácia do uso oral de amoxicilina/clavulanato e ofloxacina com o uso intravenoso de ceftriaxone e amicacina (infundi-

dos uma vez ao dia) em pacientes pediátricos ambulatoriais com neutropenia febril de baixo risco e observaram que o regime ambulatorial proposto foi seguro e eficaz para ambos os grupos, sendo a taxa de sucesso similar no grupo oral e no endovenoso. Um estudo brasileiro que incluiu crianças de baixo risco neutropênicas com tumores sólidos ou linfoma estágio I ou II mostrou que esses casos evoluíram favoravelmente, seja recebendo ciprofloxacina oral, seja ceftriaxone intravenoso, não ocorrendo nenhuma morte por infecção<sup>9</sup>. Neste estudo, as taxas de sucesso e desfecho foram similares em ambos os regimes administrados.

O presente estudo tinha como objetivo avaliar a eficácia da terapêutica oral *versus* a endovenosa em pacientes com neutropenia febril, sendo que o resultado não mostrou diferença estatística entre os dois grupos. No entanto, o intervalo de confiança encontrado variou de -17,3 a 28,1; portanto, mesmo não havendo diferença estatística entre os dois grupos, um número maior de episódios de neutropenia febril teria contribuído mais para afirmar a hipótese inicial desta pesquisa.

Os critérios para identificar crianças de baixo risco para infecção ainda não estão totalmente definidos, mas tanto os fatores de risco clínicos quanto os laboratoriais podem ser úteis. Atualmente, consideram-se o diagnóstico, o *status* do câncer, os protocolos de tratamento, a presença de comorbidade e a duração da neutropenia como critérios para definição do grupo de risco. O escore da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)<sup>1</sup> tem sido frequentemente utilizado, mas sua validação foi realizada em pacientes adultos. Há poucos estudos com crianças neutropênicas febris definindo quais são os pacientes de baixo risco e os de alto risco<sup>10</sup>. Mais recentemente, a concentração plasmática de procalcitonina e proteína C reativa foi sugerida como marcador para estimar a gravidade da infecção e como potencial ajuda para decidir a terapêutica inicial<sup>11</sup>. Esse marcador não foi dosado em nosso estudo.

Neste estudo, foram excluídos os pacientes com leucemia aguda (exceto aqueles em fase de manutenção) e pacientes com linfoma em estágios III/IV. A diferença de estudos prévios, não foram considerados o *status* do tumor sólido ou a dose intensidade de quimioterapia como critérios de exclusão para os pacientes alocados no grupo de baixo risco. Todos os pacientes portadores de tumor sólido, incluindo aqueles com doença refratária ou recidivada, foram selecionados para o estudo.

Estudos anteriores em pacientes neutropênicos febris de baixo risco citam os seguintes patógenos como sendo os mais frequentes nesta população de pacientes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa*<sup>12</sup>. Ciprofloxacina e outras fluorquinolonas podem ser utilizadas no manejo desses pacientes, demonstrando excelente atividade contra os gram-negativos mais comumente isolados<sup>12</sup>. Algumas limitações da fluorquinolonas incluem cobertura inadequada de muitos organismos gram-positivos<sup>12</sup>. Por essa razão, neste estudo, decidiu-se associar amoxicilina e clavulanato, considerando sua excelente tolerabilidade e seu relativo amplo espectro de ação.

Uma limitação da terapia oral é a presença de mucosite ou enterite induzida pela quimioterapia numa fração significativa desses pacientes, podendo diminuir a tolerabilidade dos antibióticos orais<sup>13</sup>. Neste estudo, apenas um paciente apresentou diarreia, um apresentou mucosite e um teve celulite anal no grupo A, e em nenhum paciente do grupo B houve a ocorrência dessas toxicidades.

Vômitos também são considerados uma limitação ao uso de antibióticos orais para pacientes neutropênicos febris. Neste estudo, ocorreram três episódios de vômitos grau 3 no grupo A e um episódio de vômito grau 3 no grupo B (o autor era cego para o esquema de antibiótico usado ao constatar esta toxicidade), determinando a troca do esquema de antibiótico oral para intravenoso. Considerou-se, entretanto, que houve uma boa tolerância do regime oral neste estudo.

Na literatura existem critérios para o manejo de pacientes com neutropenia febril, ou seja, concernentes ao momento em que devemos repensar o tratamento antimicrobiano diante de pacientes com febre persistente. Persistência de febre após 3-5 dias de tratamento em pacientes cuja infecção ou foco ainda não tenha sido identificado sugere que a infecção não seja bacteriana, que possa ser resistente ao esquema antimicrobiano vigente ou, ainda, um respondedor lento à terapêutica, presença de foco infeccioso secundário ou, por fim, inadequado nível sérico do antibiótico. Indica-se, a partir daí, uma ampla revisão dos culturais, meticoloso exame físico, raio X de tórax, avaliação do cateter central, diagnóstico por imagem de qualquer órgão suspeito de infecção, amostra de sangue ou espécimes de sítios suspeitos de infecção. Neste estudo, após 72 horas de febre persistente ou reinício de febre após um período de evolução afebril era sugerida a troca de antibiótico, e o estudo era considerado ineficaz.

Considerando que o manejo dos pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril em nível ambulatorial está associado a um custo reduzido e a um aumento da qualidade de vida, é válido que estudos possam confirmar cada vez mais a eficácia do regime oral para pacientes de baixo risco. O objetivo deste estudo, entretanto, não era observar o manejo do tratamento fora do hospital, qualidade de vida e custos, mas a eficácia do tratamento oral *versus* o endovenoso. Embora este estudo demonstre que a terapêutica oral empírica apresenta um papel similar à endovenosa para pacientes neutropênicos febris de baixo risco, estudos randomizados com maior número de pacientes são necessários antes que a terapêutica oral seja padronizada no tratamento para esse grupo de pacientes.

## Agradecimentos

Agradecemos o Instituto de Câncer Infantil do Rio Grande do Sul pelo apoio financeiro e ao grupo de oncologistas pediátricos do Hospital de Clínicas pela assistência em conduzir este estudo.

## Referências

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients.* J Clin Oncol. 2000;18:3038-51.
2. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés EL, et al. *Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenic at low risk for invasive bacterial infection.* J Clin Oncol. 2004; 22:3784-9.
3. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. *Oral versus intravenous empiric therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy.* N Engl J Med. 1999; 341:312-8.
4. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. *A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy.* N Engl J Med. 1999; 341:305-11.
5. Shah A, Lettieri J, Kaiser L, et al. *Comparative pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin 400mg i.v. thrice daily versus 750mg po twice daily.* J Antimicrob Chemother. 1994; 33:795-801.
6. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. *Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications.* J Clin Oncol. 2006; 24: 4129-34.
7. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, et al. *Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease.* Cancer. 2003; 97:1775-80.
8. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Bakshi S. *Randomized controlled trial comparing efficacy of oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low risk febrile neutropenia.* 2008 ASCO Annual Meeting. 2008; Abstract No 10020.
9. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al. *Oral Ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial.* Med Ped Oncol. 2000; 34:87-91.
10. Wicki S, Keisker A, Aebi C, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. *Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy?* Pediatr Blood Cancer. 2008;51:778-783.
11. Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. *Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia.* J Pediatr Hematol Oncol. 2007; 29:107-11.
12. Mullen CA. *Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients.* Ped Infect Dis J. 2003; 22:1138-42.
13. Castagnola E, Boni L, Giachino M, et al. *A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer.* Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:359-65.

Correspondência:

Algemir Lunardi Brunetto  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Unidade de Oncologia Pediátrica  
Ramiro Barcellos 2350, 3º leste  
CEP 90035-003 - Porto Alegre, RS  
Tel.: (51) 3330.8087  
Fax: (51) 3330.8087  
E-mail: abrunetto@hcpa.ufrgs.br