

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ANTIBIOTICOTERAPIA VIA ORAL *VERSUS*
ENDOVENOSA EM CRIANÇAS COM CÂNCER
NEUTROPÊNICAS FEBRIS**

ÂNGELA RECH CAGOL

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil, 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ANTIBIOTICOTERAPIA VIA ORAL *VERSUS*
ENDOVENOSA EM CRIANÇAS COM CÂNCER
NEUTROPÊNICAS FEBRIS**

ÂNGELA RECH CAGOL

Orientador: Algemir Lunardi Brunetto
Co-Orientador: Lauro José Gregianin

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil, 2009

C131a Cagol, Ângela Rech

Antibioticoterapia via oral *versus* endovenosa em crianças com câncer neutropênicas febris / Ângela Rech Cagol ; orient. Algemir Lunardi Brunetto ; co-orient. Lauro José Gregianin. – 2009.

90 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Neutropenia 2. Criança 3. Infusões intravenosas 4. Administração oral 5. Neoplasias 6. Medicamentos 7. Agentes antibacterianos I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Gregianin, Lauro José III. Título.

NLM: QZ 275

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

20/07/2009

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

PROF. DR. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

PROF. DR. Patrícia Pelufo Silveira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

PROF. DR. Lessandra Michelin Rodriguez Nunes Vieira

Universidade de Caxias do Sul (UCS)

“Não se preocupe em entender.
Viver ultrapassa todo entendimento.”

Clarice Lispector

DEDICATÓRIA

Para meu marido, **Renan**, um homem especial que me ajudou a vencer mais este desafio.

Para meu filho, **Fernando**, que ensinou-me a ter paciência e a não ter medo dos desafios.

Para os meus pais, **Sérgio e Maria Helena**, por ensinarem-me que sem sacrifícios não se pode ter nada e que o estudo é a maior herança que um pai pode dar a seu filho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor orientador, **Dr. Algemir Lunardi Brunetto**, agradeço por todo o empenho nesta orientação e incentivo à pesquisa médica, sem o qual não teria tido persistência em concluir esta pesquisa.

Ao co-orientador, **Dr. Lauro Gregianin**, que estendeu sua mão amiga no momento em que mais precisei e ajudou-me a concluir este estudo.

Ao **Dr. Mário Bernardes Wagner**, pelo maravilhoso amparo estatístico e incentivo em levar adiante este trabalho.

À **equipe médica** do 3º leste que, com toda a paciência, souberam entender os objetivos deste estudo, ajudando-me a selecionar os pacientes e a dar seguimento aos critérios do estudo.

À **equipe de enfermagem** do 3º leste que sempre me acolheram com muito carinho e dedicação.

A todas as **crianças** do 3º leste, pacientes maravilhosas que me ensinaram que vale a pena lutar, nunca desistir, mesmo quando tudo parece estar perdido.

RESUMO

Introdução: Durante a década passada, todas as crianças com câncer submetidas à quimioterapia que apresentassem um episódio de neutropenia febril (NF) eram hospitalizadas e manejadas com antibioticoterapia endovenosa de largo espectro, independente de sua condição clínica. Neste estudo, os autores comparam o uso de antibioticoterapia endovenosa *versus* a oral.

Pacientes e Métodos: Foram selecionadas todas as crianças com idade inferior a 18 anos, classificadas como baixo risco para complicações e neutropênicas. O estudo ocorreu entre 2002 a 2005, na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes, divididos em grupo A e grupo B, eram randomizados a receberem 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 NF 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).

Discussão: Neste estudo não houve diferenças entre o grupo 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.

Palavras-chave: Pediatria. Neutropenia. Câncer.

SUMMARY

Introduction: In the past decade nearly all children with cancer who suffered an episode of febrile neutropenia (FN) were hospitalized and managed with broad spectrum intravenous antimicrobials irrespective of their clinical condition. As the optimal therapy for FN cancer patients is not entirely known the authors compared the efficacy of an oral regimen with intravenous cefepime.

Patients and Methods: Patients younger than 18 years of age and classified as low risk for complication and FN were selected from 2002 to 2005 at the Pediatric Oncology Unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Patients were randomly assigned to receive oral or intravenous therapy. Empirical antimicrobial treatment used for group A was oral ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanate and intravenous placebo and group B was cefepime and oral placebo.

Results: A total of 91 consecutive episodes of FN occurring in 58 children were included in this study. For patients treated with ciprofloxacin and amoxicillin+clavulanate the treatment failure rate was 51.2%. The median of length of stay was 8 days (range 2-10 days). For patients treated with cefepime the treatment failure rate was 45.8%. Of the 26 successful treatment episodes, the length of hospitalization was 7 days (range 3-10 days).

Discussion: There was no difference in outcome in oral versus intravenous therapy. It is necessary larger prospective randomized multinstitutional trials will be required before oral empirical therapy administered on a patient basis should be considered the new standard of treatment for low risk patients.

Key words: Pediatria. Neutropenia. Cancer.

LISTA DE QUADROS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Quadro 1 | Fatores prognósticos em neutropenia febril | 18 |
| Quadro 2 | Fórmula para Cálculo do <i>Clearance</i> da Creatinina | 28 |
| Quadro 1 | Critérios de frequência respiratória (fr) normal e de taquipneia em pediatria, de acordo com o período etário..... | 52 |
| Quadro 2 | Valores de referência da creatinina segundo a faixa etária | 53 |
| Quadro 3 | Valores de referência das transaminases | 53 |
| Quadro 4 | Valores de referência das bilirrubinas | 53 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | – Características e desfechos de acordo com o tratamento | 37 |
|-----------------|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| EUA | Estados Unidos da América |
| EUROCARE | European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients |
| FOSP | Fundação Oncocentro de São Paulo |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| NCI | <i>National Cancer Institute</i> |
| SEER | <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| RGS | Rio Grande do Sul |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 24 |
| 3 OBJETIVOS | 25 |
| 4 CASUÍSTICA | 26 |
| 4.1 Critérios de Inclusão | 27 |
| 4.2 Critérios de Exclusão | 27 |
| 4.3 Randomização | 29 |
| 4.3.1 Grupo A | 29 |
| 4.3.2 Grupo B | 31 |
| 4.4 Tratamento Estatístico | 31 |
| 4.5 Critérios de Falha de Tratamento | 32 |
| 4.6 Avaliação de Resposta ao Tratamento | 32 |
| 4.7 Considerações Éticas | 33 |
| 5 RESULTADOS | 34 |
| 6 DISCUSSÃO | 38 |
| 7 CONCLUSÃO | 44 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 45 |
| ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 48 |
| ANEXO 2 CRITÉRIOS DE TOXICIDADE | 50 |
| 1.1 Mucosite | 50 |
| 1.2 Náuseas | 50 |
| 1.3 Vômitos | 50 |
| 1.4 Toxicidade respiratória | 50 |
| 1.5 Sangramento | 51 |
| 1.6 Artrite | 51 |
| 1.7 Toxicidade renal | 51 |
| 1.8 Toxicidade hepática | 52 |
| ARTIGO EM PORTUGUÊS | 55 |
| ARTIGO EM INGLÊS | 74 |

INTRODUÇÃO

O câncer infantil é uma doença rara entre crianças e adolescentes. Os tumores na infância apresentam características clínicas, histopatológicas e biológicas distintas das doenças malignas que iniciam na vida adulta. A maioria dos tumores pediátricos apresenta achados histológicos que se assemelham a tecidos fetais nos diferentes estágios de desenvolvimento, sendo considerados embrionários. Esta semelhança a estruturas embrionárias gera grande diversidade morfológica resultante das constantes transformações celulares, podendo haver um grau variado de diferenciação celular. Os cânceres da infância tendem a apresentar períodos de latência, crescimento rápido e agressividade, estando raramente associados à exposição a carcinógenos. A maioria dos tumores na infância ocorre esporadicamente em famílias com história de câncer. Em, aproximadamente, 10 a 15% dos casos, contudo, é reconhecida uma forte associação familiar em que a criança é afetada por um distúrbio genético congênito capaz de conferir maior propensão a determinados tipos de câncer (QUESNEL & MALKIN, 1997).

Entre a infância e os 15 anos de idade, o câncer é a maior causa de morte por doença nos Estados Unidos da América (EUA) (RIES et al., 1999). Aproximadamente, 9500 novos casos de câncer ocorreram nesta faixa etária em 2006 naquele país. A probabilidade de uma criança desenvolver câncer até alcançar a idade adulta é de, aproximadamente, 0,3%, ou seja, um em cada 300 indivíduos desenvolverá câncer antes de completar 20 anos de idade (RIES et al., 1999). Entre os mais frequentes tipos de cânceres infantis estão as leucemias e os tumores do sistema nervoso central que são responsáveis por cerca de 50% dos casos. Crianças brancas são mais predispostas a apresentar câncer do que outros grupos étnicos (*National Cancer Institute*, 2007). Embora a incidência de câncer pediátrico tenha aumentado nos últimos 30 anos, a mortalidade neste grupo tem declinado dramaticamente, sendo observada uma melhora

na taxa de sobrevida de 56% nos anos 70 para 79% nos anos 90 (RIES et al., 1999). Recentemente, estudos populacionais do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) e *European Cancer Registry Based Study of Survival and Care of Cancer Patients* (EUROCARE) foram comparados com a finalidade de verificar diferenças da sobrevida da criança com câncer na Europa e EUA. Diferentemente do que ocorre com adultos, a sobrevida da criança com câncer na Europa, excluindo os países da região leste, é semelhante à dos EUA, mostrando que em ambos os continentes existe igualdade de oportunidade de tratamento adequado para as crianças com câncer (GATTA et al., 2002).

No Brasil não existem dados consistentes acerca da incidência dos cânceres na infância. Os dados registrados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Rio Grande do Sul (RS) (DATASUS), em 2000, apontam que as neoplasias representavam a segunda maior causa de morte entre crianças e adultos, superada apenas pelos acidentes e/ou causas externas. A Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo (FOSP), divulgou dados epidemiológicos dos cânceres infantis entre 2000 e 2001 em São Paulo, sendo que a leucemia aguda foi a neoplasia mais frequente, perfazendo 28,5% dos casos (DATASUS, 2001).

Entre os fatores que contribuíram para o aumento da sobrevida desses pacientes está a utilização de agentes quimioterápicos mais eficazes, melhorias nas medidas de suporte (hemoterapia, antibioticoterapia, Unidades de Terapias Intensivas melhor equipadas), assim como o esforço dos diversos grupos cooperativos que buscam continuamente aperfeiçoar o tratamento para essa condição. De uma maneira geral, o tratamento das neoplasias sólidas que afetam as crianças consiste no uso combinado de cirurgia e radioterapia para o controle da doença local e de quimioterapia para erradicar a doença sistêmica microscópica ou metastática (WALSH et al., 2006). As leucemias e linfomas são tratados com quimioterapia, sendo eventualmente necessária a associação de radioterapia.

Devido a sua complexidade, o tratamento de um paciente com câncer deve ser realizado em um centro especializado e ser atendido por uma equipe multidisciplinar, aos quais se associa uma melhora significativa no êxito do tratamento. Essa equipe inclui oncologista pediátrico, radioterapeuta, cirurgião oncológico pediátrico, patologista, enfermeiro, assistente social, psicólogo, nutricionista, farmacêutico e recreacionista.

A neutropenia febril (NF) é uma complicação frequente entre crianças com câncer que recebem tratamento quimioterápico. Define-se neutropenia como um número de neutrófilos no sangue periférico menor que 1000/mcl, o que ocorre nos primeiros dias do nadir leucocitário, momento em que existe uma tendência à queda nessas contagens (WALSH et al., 2006). A neutropenia é considerada como o mais importante fator de risco isolado para infecções nesses pacientes. Define-se febre como uma medida da temperatura axilar acima de 38,5°C, em dois episódios ou mais acima de 38°C separados pelo intervalo de uma hora (WALSH et al., 2006). As infecções oportunistas que ocorrem em pacientes pediátricos neutropênicos em tratamento para câncer são causadas por agentes virais, bacterianos ou fúngicos e frequentemente estão associadas à significativa morbidade e mortalidade. Numa série de casos, Landmarck (DONOWITZ et al., 2001) mostrou, de um lado, que as complicações infecciosas e hemorrágicas foram documentadas como sendo as principais causas de mortalidade em pacientes com desordens neoplásicas, particularmente aqueles com doenças hematológicas. Por outro lado, os avanços nos cuidados de suporte nas últimas três décadas têm permitido que a grande maioria dos pacientes se recupere com sucesso após o impacto causado pela quimioterapia citotóxica, radioterapia, intervenções cirúrgicas agressivas e imunossupressão intensa (WALSH et al., 2006).

O papel da neutropenia como o maior responsável pela queda da imunidade foi definida por Bodey em 1966, demonstrando que no momento em que a contagem absoluta de neutrófilos estivesse entre 500 e 1000/mcl, ocorria um aumento significativo na incidência de

infecções graves, no número de dias do uso de antibióticos e da febre (DONOWITZ et al., 2001). A incidência de infecções seria de 14%, quando a contagem de neutrófilos estivesse entre 500 e 1000/mcl, e de 24 a 60%, se a contagem caísse para menos de 100/mcl. Entretanto, se a neutropenia se prolongasse para mais de cinco semanas, a incidência de infecções alcançava o índice de 100% (DONOWITZ et al., 2001). Os pacientes neutropênicos febris apresentam com frequência quebra de barreiras biológicas pela mucosite gastrointestinal e oral determinados pela quimioterapia, permitindo a colonização bacteriana e servindo como foco de infecção e de entrada para invasão sistêmica. Esses pacientes também apresentam alterações na imunidade celular com queda do número e da função das células CD4+ e hipogamaglobulinemia, tornando-os mais vulneráveis a infecções.

Nas décadas de 60, 70 e início dos anos 80, os bacilos gram-negativos foram os maiores responsáveis pelas infecções em pacientes neutropênicos. Os germes mais frequentemente identificados como causadores das infecções foram o *Stafilococcus* coagulase negativo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (BUCK, 1998). Entretanto, em mais da metade dos pacientes com febre e neutropenia não se encontra o agente infeccioso (BUCK, 1998, KLAASSEN et al., 2000). Em meados dos anos 80, o espectro das bactérias causadoras de infecções começou a mudar. Houve um aumento das infecções por gram-positivos, sendo identificados em 60 a 70% das bacteremias como único agente isolado (DONOWITZ et al., 2001). O motivo da mudança no perfil microbiológico de gram-negativos para positivos ainda não foi absolutamente esclarecido, sendo provavelmente de causa multifatorial. Algumas considerações importantes podem ser apontadas como responsáveis por esta mudança, como o uso de regimes quimioterápicos mais agressivos, determinando mucosites mais severas e um aumento na duração nos episódios de neutropenia, uso de catéteres endovenosos de longa

duração, de antagonistas H2 e de antimicrobianos profiláticos com cobertura parcial contra organismos gram-positivos. (DONOWITZ et al., 2001).

As bactérias anaeróbias são menos freqüentes, podendo estar envolvidos em infecções mistas, como gengivites necrotizantes e celulites perianais. Em pacientes com granulocitopenia prolongada e em uso de antibióticoterapia de amplo espectro, devem-se pesquisar toxina para *Clostridium difficile*, que pode levar a quadros de diarreia, dor abdominal e febre (DONOWITZ et al., 2001).

As infecções fúngicas assumem grande importância, especialmente naqueles pacientes com neutropenia superior a 2 semanas. Destacam-se a *Candida sp*, com quadros que variam desde infecções superficiais envolvendo principalmente mucosa oral e esofágica, até fungemias disseminadas e candidíase hepatoesplênica. O *Aspergillus sp* é mais frequente nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, sendo os pulmões o local predominante dessa infecção (DONOWITZ et al., 2001).

Também podem ocorrer infecções causadas por Herpes Simples e Herpes Zoster, sendo freqüentemente por reativação endógena. Formas mais severas de Herpes Simples associadas com mucosite podem elevar a morbidade, facilitando a ocorrência de infecções secundárias por fungos e bactérias (DONOWITZ et al., 2001).

É de grande importância o levantamento epidemiológico local, pois os agentes variam de instituição para instituição e também podem variar de tempos em tempos em um mesmo local. A escolha de um antimicrobiano empírico deve se basear em estatísticas locais atualizadas.

Até recentemente, muitos pacientes com NF eram manejados em ambiente de internação hospitalar a fim de serem monitorados quanto às complicações clínicas com potencial risco de morte. Embora o manejo hospitalar tenha sido eficaz, tem-se observado que nem todos os pacientes neutropênicos necessitam de cuidados hospitalares, podendo ser

manejados em meio ambulatorial. A identificação, portanto, de diferentes fatores de risco em pacientes com neutropenia febril tem tornado possível a investigação de estratégias terapêuticas para pacientes não-hospitalizados.

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 conforme o prognóstico do episódio febril. A seguir temos um quadro (Quadro 1) que mostra os principais fatores prognósticos para pacientes neutropênicos febris de alto e baixo risco, identificados em diferentes estudos (VISCOLI et al., 2002).

| | Parâmetros Clínicos e laboratoriais em pacientes Baixo Risco | Parâmetros Clínicos e laboratoriais em pacientes Alto Risco |
|-----------------------------------|--|--|
| Dados avaliáveis 1ª observação | ausência de complicações médicas graves (hipo/hipertensão, disfunção hepática, pulmonar ou renal), ausência de alterações neurológica, ausência de sangramento descontrolado | presença de choque séptico, sinais de disfunção orgânica, neutropenia > 6 dias Tax ≥ 39°C sinais de infecção cateter-relacionadas |
| 2ª observação | contagem de leucócitos <100/mcl com aumento em dois dias, monócitos > 100/mcl plaquetas > 75.000/mcl e aumento em dois dias PCR < 50mg/L, Rx de Tórax normal | PCR > 90mg/L plaquetas < 10 a 50.000/mcl monócitos < 100/mcl piora da função orgânica |

Quadro 1 – Fatores prognósticos em neutropenia febril

PCR= Proteína C Reativa

Fonte: Viscoli, 2002

Muitos investigadores procuraram identificar as características clínicas dos pacientes com NF que permitam classificá-los como sendo de baixo risco para complicações infecciosas severas, delineando alternativas de tratamento (BAORTO et al., 2001; SANTOLAYA et al., 2001; TALCOTT et al., 1994; RACKOFF et al., 1996; PAGANINI et al., 1998). Conforme a literatura os critérios que definem exatamente o grupo de risco que o paciente pediátrico com NF se enquadra ainda não são conclusivos (WICKI et al., 2008). No momento, os sinais e

sintomas utilizados para classificar esses pacientes como sendo de baixo risco incluem a presença de sinais de recuperação medular, febre de curta duração e ausência de comorbidades, como sangramento intenso, hipotensão, desordens metabólicas, alteração do estado mental e falência respiratória. Outros aspectos associados ao baixo risco incluem infecção local controlada, pacientes portadores de tumores localizados com histologia favorável e ausência de bacteremia (BAORTO et al., 2001; SANTOLAYA et al., 2001). Wicki et al (2008) publicaram um artigo estudando fatores de risco para pacientes pediátricos com NF e concluíram que podem ser considerados como fator de risco para infecções graves: a intensidade da quimioterapia, que está associada com maior severidade e tempo de neutropenia; envolvimento neoplásico da medula óssea e presença de coagulação intravascular disseminada. Neste estudo foi possível ainda confirmar dois outros fatores de risco já conhecidos em pacientes adultos, ou seja, que episódios prévios de NF são fatores de risco para novos episódios de NF e que a presença de bacteremia aumenta o risco para quadros mais severos de neutropenia.

Em geral, os pacientes de baixo risco são os portadores de tumor sólido que recebem quimioterapia com regimes menos tóxicos, apresentam expectativa de duração da neutropenia menor do que sete dias e encontram-se clinicamente estáveis, com infecções não complicadas e com perspectiva de alta hospitalar precoce. Os pacientes de alto risco apresentam neutropenia com duração maior de 10 dias, sendo suscetíveis não somente às infecções bacterianas, mas também fúngicas, virais e parasitárias, apresentam os sinais de gravidade descritos acima e recebem tratamentos quimioterápicos mais agressivos (BUCK, 1998).

É necessário instituir um tratamento imediato com antibióticos de amplo espectro para os pacientes neutropênicos febris, pois, na maioria das vezes, os resultados dos exames não são suficientemente rápidos, específicos e sensíveis para identificar a causa do episódio febril. Alguns fatores devem ser considerados na decisão da terapêutica antimicrobiana

empírica, incluindo: a) a natureza do regime antimicrobiano (esquemas combinados ou monoterapia); b) a via de administração do tratamento (parenteral, seqüencial, ou seja, de via intravenosa para via oral, ou via oral); e c) o local onde o paciente receberá o tratamento (hospital e/ou domiciliar) (DONOWITZ et al., 2001). A partir daí, estabelecem-se planos terapêuticos de acordo com o grupo do paciente, ou seja, para alto ou baixo risco. A participação de enterobactérias na etiologia das infecções em pacientes neutropênicos com risco de rápida evolução para sépsis e choque justifica a introdução de cobertura antimicrobiana inicialmente para gram negativos de forma empírica.

A clássica combinação de betalactâmicos e aminoglicosídeos ainda tem sido considerada uma boa terapêutica antimicrobiana para neutropênicos febris (VISCOLI et al., 2002) devido ao seu amplo espectro de ação, sua potencial atividade sinérgica contra gram negativos e habilidade em reduzir a possibilidade de cepas resistentes. As desvantagens deste regime incluem pobre atividade contra *staphylococci* e *streptococci*, possível desenvolvimento de resistência a gram negativos, toxicidade aminoglicosídeo relacionada e a necessidade, de alguns betalactâmicos, de múltiplas doses diárias.

Atualmente a monoterapia com antibióticos de amplo espectro vem se tornando uma boa alternativa, como por exemplo, cefalosporinas de terceira e quarta geração com atividade anti-pseudomonas (ceftazidime e cefepime), penicilinas inibidoras de beta-lactamase e carbapenêmicos (VISCOLI et al., 2002).

A grande incidência de cocos gram positivos como agentes etiológicos nesta população de pacientes (*St aureus* meticilina-resistentes, *staphylococci* coagulase negativos, enterococos e *St viridans*) sugere o uso de vancomicina, se houver critérios clínicos. Após 48-72 horas do início do uso da vancomicina, se as infecções por gram positivos não forem identificadas, esta deverá ser descontinuada (DONOWITZ et al., 2001). Se os culturais iniciais forem positivos para gram positivos e o paciente não estiver evoluindo bem ao regime

terapêutico inicial, a vancomicina deverá ser adicionada até que o antibiograma possa ser identificado (DONOWITZ et al., 2001).

O tempo mínimo necessário para avaliar a eficácia do tratamento antimicrobiano é de 3 dias (BUCK, 1998), sendo que é esperado um período de 2 a 7 dias para o paciente ficar afebril. Pacientes com uma duração da neutropenia superior a 7 dias são considerados de alto risco para provável falência ou modificação do tratamento, como qualquer outro paciente com febre persistente.

Estudos iniciais de Pizzo e colaboradores (PIZZO et al., 1979; PIZZO et al., 1984) identificaram três conjuntos de pacientes cuja febre foi resolvida num período de 7 dias. No primeiro grupo foram aqueles pacientes cuja contagem de granulócitos era maior do que 500/mcl e que estavam afebris em menos de 7 dias. Nestes casos, a descontinuação dos antibióticos está seguramente indicada, especialmente se a contagem de neutrófilos aumenta rapidamente. No segundo grupo foram aqueles pacientes que estavam estáveis clinicamente no sétimo dia de tratamento, mas que continuam com contagens de neutrófilos abaixo de 500/mcl. A suspensão dos antibióticos, neste grupo de pacientes, esteve associada a falência do tratamento em 41% dos casos (PIZZO et al., 1979; PIZZO et al., 1984). No terceiro grupo os que continuavam afebris e estáveis, mas seguiam em neutropenia no décimo quarto dia após início do tratamento, a suspensão dos antibióticos foi associada à recorrência de febre em um terço dos pacientes. Os grupos dois e três receberam no mínimo sete dias de antibióticos.

Quanto ao uso de antibióticos via oral, existem muitas recomendações na literatura, sendo que o uso de quinolonas tem sido apontada como uma escolha racional devido ao amplo espectro de ação antimicrobiana e excelente tolerabilidade (DAVIS et al., 1996). A ciprofloxacina apresenta excelente atividade contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Staphylococcus* coagulase negativo, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp*, moderada ação contra o *Stenotrophomonas maltophilia* (DAVIS et al.,

1996; VANCE-BRYAN K et al., 1990). A associação da amoxicilina ao espectro de ação da ciprofloxacina mostrou um aumento de ação terapêutica anti-estreptocócica e maior cobertura contra germes gram positivos (PARK JR et al., 2003). Park et al. (2003) publicaram um estudo utilizando amoxicilina e ciprofloxacina em regime ambulatorial como continuidade de tratamento hospitalar, após alta precoce, em pacientes pediátricos com NF e obtiveram taxa de sucesso de 87%. Os pacientes que não se beneficiaram com o uso da terapêutica oral eram os que apresentavam neutropenia prolongada (mais de 7 dias), contagem de neutrófilos inferior a 100/mcl no momento da alta hospitalar ou ainda doença ativa, comprovando que estes fatores de risco devem ser considerados como de alta morbidade para pacientes com NF.

Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento de interesse na terapêutica antimicrobiana oral em pacientes com NF de baixo risco. Essa conduta permite uma redução dos custos de internação hospitalar, do uso de antibióticos endovenosos, do risco de adquirir infecções nosocomiais por organismos multirresistentes, além de permitir a permanência do paciente em seu domicílio (MARCHIGIANI et al., 1999).

Outro inconveniente é que a hospitalização representa para as crianças e suas famílias um ônus econômico e psicossocial (HUGHES et al., 1997). Além dos fatores citados anteriormente, a utilização de antibióticos para uso oral é mais fácil. Buck et al. (1997) mostraram sucesso no tratamento de pacientes neutropênicos febris de baixo risco com medicações via oral em nível ambulatorial em 95% dos casos, com tempo médio de resolução de três dias. Estudos atuais mostram que, quando o paciente está hemodinamicamente estável e sem outras morbidades, o tratamento via oral é adequado (SANTOLAYA, et al., 2001). No estudo de Mullen et al. (1999), 86% dos pacientes obtiveram sucesso com o tratamento por via oral em nível ambulatorial. Já o tratamento das crianças em domicílio ocasionou uma maior demanda familiar de cuidados, mesmo assim foi uma preferência dos pais (KERN et al., 1999). O custo foi significativamente menor com o tratamento ambulatorial (US\$1.500 *versus*

US\$4.500) (KERN et al., 1999). Paganini et al. (2001) demonstraram em dois estudos que a sequência da terapêutica parenteral-oral para crianças neutropênicas febris de baixo risco usando ceftriaxone seguido por cefixime ou ciprofloxacina foi tão segura e eficaz quanto os antibióticos parenterais, observando uma baixa taxa de falência da terapêutica. Em ambos os estudos, os pacientes eram hospitalizados e observados durante pelo menos 72 horas. Mullen et al. (1999) estudaram 73 episódios de neutropenia febril em crianças com mais de dois anos de idade e Aquino et al. (2000) publicaram um estudo não comparativo de 45 episódios tratados em meio ambulatorial. Nesses dois estudos, houve uma baixa taxa de readmissão hospitalar.

Ao planejar o tratamento da NF com antibióticos por via oral, torna-se essencial identificar adequadamente os pacientes de baixo risco.

2 JUSTIFICATIVA

O uso da terapêutica oral tem sido apontado, cada vez mais, como uma das opções terapêuticas para pacientes com NF de baixo risco para complicações infecciosas, sendo que este esquema de antibioticoterapia teria equivalência semelhante ao já conhecido regime endovenoso. É válido, portanto, que se possa confirmar esta conduta através da comparação entre o uso da terapêutica oral versus a endovenosa em crianças com câncer e NF.

3 OBJETIVO

Verificar em nosso meio a eficácia da antibioticoterapia por via oral nos pacientes neutropênicos febris de baixo risco através de um estudo randomizado comparando a medicação administrada via oral *versus* via endovenosa.

4 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo randomizado com pacientes neutropênicos febris considerados de baixo risco que estivessem em tratamento para neoplasia com quimioterapia e em acompanhamento no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e que preenchessem os demais critérios do estudo.

Os pacientes elegíveis ao estudo eram internados na *Unidade de Onco-Hematologia Pediátrica* do HCPA e randomizados para receber a medicação antimicrobiana. Um grupo recebia a medicação via oral, e outro grupo, a endovenosa.

Após a anamnese e o exame físico inicial, e antes de começar o tratamento, foram realizados exames em ambos os grupos incluindo hemograma, plaquetas, hemoculturas de via periférica e via cateter (em pacientes com cateter central), provas de função renal (uréia, creatinina e *clearance* de creatinina, conforme fórmula descrita no Quadro 1 e hepática (transaminases e bilirrubinas). Hemoculturas adicionais foram coletadas somente nos casos de persistência da febre, limitando-se no máximo a duas coletas diárias. Febre foi considerada quando a temperatura axilar alcançava valores $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ em uma única medida, ou entre 37°C e $38,4^{\circ}\text{C}$ em 3 medidas, num período de 24 horas. Hemograma com plaquetas e prova de função hepática e renal foram repetidos a cada três dias até o término do uso dos antibióticos. Os objetivos dessas coletas foram verificar a recuperação dos neutrófilos e as possíveis alterações renais e hepáticas secundárias aos antimicrobianos do estudo. O paciente foi examinado diariamente pelo médico assistente. Se houvesse piora clínica pela infecção, o paciente era reavaliado e novos exames eram coletados e, posteriormente, modificava-se o tratamento para um segundo esquema de antibióticos.

Os exames de imagem, como radiografias, ecografias e tomografias computadorizadas, foram realizadas a critério do médico assistente.

4.1 Critérios de inclusão:

- idade maior ou igual a 2 anos;
- em tratamento para neoplasia com quimioterapia e/ou radioterapia;
- contagem de neutrófilos menor ou igual que 1000/mcl nos primeiros dias do nadir, período que normalmente se observa queda nas suas contagens (entende-se por nadir o período entre o sétimo e o décimo quarto dias pós-quimioterapia, a contar do primeiro dia do ciclo);
- temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ numa única medida, ou entre 37°C e $38,4^{\circ}\text{C}$ em três medidas num período de 24 horas de observação;
- capacidade de ingerir medicações por via oral ou por sonda nasogástrica;
- acesso venoso adequado;
- termo de consentimento assinado pelo paciente e/ou responsáveis (Anexo 1);
- paciente portador de tumor sólido ou linfoma estádios I ou II ou leucemia linfocítica aguda na fase de manutenção do tratamento.

4.2 Critérios de exclusão:

- choque séptico;
- desidratação;
- mucosite graus 3 ou 4 (critérios no Anexo 2);
- disfunção respiratória grau 2 - 4 (critérios em Anexo 2);
- sangramento grau 3 ou 4 (critérios em Anexo 2);
- disfunção hepática grau 3 ou 4 (critérios em Anexo 2);
- náuseas e vômitos grau 3 ou 4 (critérios em Anexo 2);

- insuficiência renal definida como um *clearance* de creatinina menor do que 30 ml/min/1,73 m² (ver fórmula no Quadro2);
- portador do vírus HIV;
- em acompanhamento pós-transplante de medula óssea;
- hipersensibilidade aos antibióticos do estudo; e,
- gestante ou em lactação.

Fórmula para Cálculo do *Clearance* da Creatinina (Cl Cr):

Cl cr = K x L/S cr, onde:

Cl cr = *clearance* da creatinina

K = constante proporcional para a idade (vide abaixo)

L = estatura em cm

S cr = creatinina sérica em mg/dl

Obs. O valor de K depende da idade do paciente:

Pacientes com idade < 1 ano, K = 0,45; entre 2 e 12 anos, K = 0,55;

e, entre 13 e 21 anos, K = 0,55 (feminino) ou 0,70 (masculino).

Quadro 2: Fórmula para Cálculo do *Clearance* de Creatinina

Fonte: Taketomo et al., 1999.

4.3 Randomização

A randomização foi realizada através de distribuição em blocos de dez pacientes 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 era cego para esta informação.

4.3.1 Grupo A

Os pacientes randomizados para o Grupo A receberam o tratamento antimicrobiano por via oral. Os antimicrobianos escolhidos para o estudo foram os já comprovados na literatura (ciprofloxacina e amoxicilina com clavulanato), os quais apresentam uma boa atividade contra germes gram-negativos e gram-positivos (KLAASSEN et al., 2000).

Os critérios para suspensão do tratamento antimicrobiano incluíam a contagem de neutrófilos acima de 1000/mcl, a presença de hemocultura negativa e ausência de febre há pelo menos 48 horas (HUGHES et al., 1997). Caso o paciente apresentasse hemocultura positiva para qualquer germe, exceto fungo, e estivesse clinicamente estável e afebril, o tratamento era mantido. Diante de qualquer sinal de piora clínica, os antibióticos eram ajustados de acordo com o antibiograma e o paciente era excluído do estudo.

O tratamento por via oral era suspenso na presença de febre persistente por mais de 72 horas, instabilidade hemodinâmica, disfunção respiratória grau 2 ou 3 (critérios de toxicidade no Anexo 2), diarreia, náuseas e vômitos graus 3 ou 4, hepatotoxicidade, ou nefrotoxicidade graus 3 ou 4 e artrite graus 2 ou 3. Quando o tratamento era suspenso por

algum dos critérios acima, o paciente era excluído do estudo e passava a receber cefepime (se fosse do grupo oral) ou piperacilina-tazobactan (se fosse do grupo endovenoso).

Caso o paciente apresentasse intolerância ao uso da medicação via oral, era permitido abrir o caráter cego do estudo e verificar se a medicação ingerida era a droga ativa ou o placebo. Se o paciente estivesse recebendo placebo por via oral, deveria ser mantido o uso do cefepime endovenoso, suspensa a medicação placebo por via oral, e o paciente permanecia no estudo.

A dose da amoxicilina com clavulanato utilizada foi de 30 mg/Kg/dia dividida em 3 doses (dose máxima 500 mg a cada 8 horas) e de ciprofloxacina 30 mg/Kg/dia dividida em duas doses (dose máxima 750 mg a cada 12 horas) (MARR et al., 2000). Os possíveis efeitos adversos relatados da amoxicilina com clavulanato são cefaléia, *rash* cutâneo, urticária, náuseas, vômitos, colite pseudomembranosa, diarréia, candidíase vaginal e alteração de transaminases. Entre os efeitos tóxicos que podem ocorrer com o uso do ciprofloxacina estão: cefaléia, confusão, tonturas, convulsões, insônia, urticária, náuseas, vômitos, *rash* cutâneo, prurido, diarréia, dor abdominal, colite pseudomembranosa, cristalúria, anemia, neutropenia, artralgia, artrite, insuficiência renal e anafilaxia (MARR et al., 2000).

Se ocorresse falha do tratamento, conforme especificado acima, o paciente recebia o segundo esquema de antibióticos com piperacilina-tazobactan ou amicacina e/ou vancomicina por via endovenosa, conforme decisão do médico assistente. Se a febre persistisse após três dias, eram suspensas a piperacilina-tazobactan ou a amicacina e seria incluído meropenem. Caso persistisse febril após três dias, ou ocorresse piora clínica e/ou laboratorial, era considerada a associação de anfotericina B. O uso de aciclovir não implicou na retirada do paciente do estudo.

A dose de piperacilina-tazobactan foi de 300 mg/Kg/dia em três ou quatro doses diárias (máximo 4g de 8/8 horas), amicacina 2 mg/Kg/dia em dose única diária, vancomicina

40 mg/Kg/dia em quatro doses ao dia (máximo 500 mg a cada 6 horas), anfotericina-B de 0,75 a 1,5 g/kg/dia em dose única diária e incluído o meropenem 60 mg/Kg/dia em 3 doses (máximo 2 g a cada 8 horas) e aciclovir de 750 a 1500 mg/m²/dia em três doses diárias (TAKETOMO et al., 1999).

4.3.2 Grupo B

Os pacientes randomizados para o Grupo B recebiam o tratamento antimicrobiano por via endovenosa. O antimicrobiano escolhido para o grupo B foi o cefepime, já comprovadamente eficaz como monoterapia para neutropenia febril (WALSH et al., 2006).

O tratamento com cefepime era mantido até que ocorresse a resolução da febre por mais de 72 horas e aumento no número de neutrófilos para mais de 1000/mcl. A dose do cefepime foi de 150 mg/Kg/dia, (dose máxima 4 g/dia), em duas ou três doses diárias. Entre os efeitos adversos do cefepime podem ocorrer cefaléia, dispepsia, diarréia, flebite e visão borrada.

A modificação do esquema antimicrobiano era realizada com os mesmos critérios utilizados para o grupo A, conforme especificado no item 4.3.1.

4.4 Tratamento estatístico

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 (α) de 5% e poder estatístico de 80%, foi calculada uma amostra de 45 pacientes para cada grupo.

Variáveis contínuas foram descritas com mediana, média e intervalo interquartil (P25 a P75). Comparações foram realizadas usando Teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram descritas por números e percentagens e comparados através dos testes de Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher, conforme o necessário. O nível de significância estatística estabelecido foi $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS versão 14.0.

4.5 Critérios de falha de tratamento

- Piora clínica: aparecimento de disfunção respiratória, desidratação, choque, vômitos incoercíveis (grau 3 ou 4), diarreia, persistência da febre ou reaparecimento após um período de 48 horas afebril.
- Piora laboratorial: desenvolvimento de insuficiência renal (toxicidade graus 3 ou 4) ou hepática (toxicidade graus 3 ou 4), conforme Anexo 1.

4.6 Avaliação de resposta ao tratamento

O tratamento proposto pelo estudo era considerado eficaz quando o paciente sobrevivesse ao episódio de neutropenia febril sem necessidade de modificação no tratamento prescrito e sem evidência de infecção ativa no momento da resolução da neutropenia. O tratamento era considerado ineficaz quando havia a necessidade de adicionar ou substituir o regime de tratamento antimicrobiano prescrito em decorrência de uma piora progressiva da infecção ou deterioração clínica ou laboratorial do paciente. A adição de aciclovir ou antifúngico não foi considerada como critério de falha.

4.7 Considerações éticas

Os pacientes foram considerados elegíveis ao estudo após o paciente e/ou seus pais ou responsáveis serem informados e assinarem o *Consentimento Informado* (Anexo 1). Os nomes dos pacientes envolvidos no estudo foram omitidos no momento do preenchimento das fichas clínicas.

A realização do estudo seguiu os preceitos da Declaração de Helsinque V (Somerset West /África do Sul – 1989).

O estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5 RESULTADOS

Ocorreram 91 episódios de neutropenia febril em 58 crianças incluídas no estudo tratados entre setembro de 2002 a abril de 2005, na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,. A seleção dos pacientes ocorreu de forma consecutiva conforme fluxo de internação hospitalar e de acordo com os critérios do estudo. Foi permitido incluir no estudo o mesmo paciente num total de três episódios, em seqüência, de neutropenia febril. As características dos pacientes estão listadas na Tabela 1. Todos os pacientes apresentavam contagens de neutrófilos abaixo de 1000/mcl. 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 que é utilizado para infusão de quimioterapia, cuja colocação faz parte da rotina do Serviço. Nenhum paciente convidado negou-se a participar do estudo sendo que o Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes e/ou responsáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Hospitalar. Se o paciente fosse alocado mais de uma vez para o estudo, o Consentimento Informado era aplicado novamente.

Os diagnósticos dos pacientes incluídos no estudo foram osteossarcoma (10 pacientes), tumor neuroectodérmico primitivo de sistema nervoso central (7), tumor de Wilms (7), rabdomiossarcoma (6), sarcoma de tecidos moles (7), leucemia (7), hepatoblastoma (2), neuroblastoma (6), sarcoma de Ewing (2), retinoblastoma (2), linfoma (1) e tumor gonadal (1).

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 oito dias (variação de 2-10 dias). Os eventos que levaram a troca do esquema de tratamento foram vômitos, grau 3 ou 4 (3 casos), persistência de febre por mais de 72 horas (7 episódios), hemocultura positiva (4

episódios), mucosite severa (1 episódio), celulite anal (1 episódio), reinício de febre (1 episódio), bacteremia (2 episódios) e associação de eventos (3 episódios).

Para os pacientes tratados no grupo B, houve um índice de ineficácia do tratamento de 45,8%. A média de tempo de hospitalização nesse grupo foi de sete dias (variação de 3-10 dias). Eventos que levaram à troca de antibiótico foram os vômitos grau 3 ou 4 (1 episódio), persistência de febre por mais de 72 horas (15 episódios), hemocultura positiva (4 episódios), reinício de febre (1 episódio) e diarreia (1 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; $p=0,77$).

Em relação à toxicidade apresentada pelos pacientes no estudo, não houve nenhuma diferença entre os dois grupos e ambas foram aceitáveis. As toxicidades observadas foram: vômitos grau 3 ou 4 (3 para o grupo oral e 1 para o endovenoso); diarreia (1 episódio para o grupo endovenoso); mucosite severa (1 episódio para o grupo oral) e celulite anal (1 episódio para o grupo oral). Apesar de todos esses episódios de toxicidade terem sido resolvidos após tratamento específico, foram considerados como critérios para troca do tratamento antimicrobiano. Não ocorreram óbitos durante o período do estudo e nenhum paciente necessitou de cuidados de terapia intensiva como consequência de complicações infecciosas.

Quanto ao perfil dos germes que cresceram nos meios de hemocultura foi observado positividade para este exame em quatro pacientes do grupo A (antibiótico via oral). Os germes identificados foram *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Staphylococcus* coagulase negativo e *Klebsiella pneumoniae*. Entre os pacientes do grupo B (antibiótico via endovenoso) foi observado também quatro hemoculturas positivas, cujos

germes foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e em dois episódios houve o crescimento de bacilo Gram negativo.

Em relação aos pacientes excluídos do estudo por persistência de febre ou reinício da febre após 48 horas ou mais de evolução afebril, todos tiveram seu esquema de antimicrobiano alterado e seguiram em tratamento hospitalar até a resolução completa do seu quadro infeccioso. Nenhum destes pacientes necessitou de cuidados médicos em unidade de terapia intensiva (UTI) ou evoluiu para óbito.

Tabela 1 – Características e desfechos de acordo com o tratamento

| | Via do antibiótico | | P |
|--|--------------------|------------------|---------------------|
| | Oral | Endovenoso | |
| Idade, anos | 7,9 ± 4,3 | 7,6 ± 4,8 | 0,50 ^[1] |
| Média (min-max) | 6,0 (4,4 – 11,4) | 6,2 (3,4 – 11,7) | |
| Sexo masculino, n° (%) | 26 (60,5) | 31 (64,6) | 0,85 ^[2] |
| Doença, n° (%) | | | 0,99 ^[2] |
| Tumor sólido | 39 (90,7) | 43 (89,6) | |
| Neoplasia hematológica | 4 (9,3) | 5 (10,4) | |
| Contagem de neutrófilos <1000/mcl (%) | 43 (100,0) | 48 (100,0) | 0,99 ^[2] |
| Razões para troca de regime, n° (%) | | | |
| Febre persistente | 7 (16,3) | 15 (31,3) | 0,16 ^[2] |
| Cultura positiva | 4 (9,3) | 4 (8,3) | 0,99 ^[3] |
| Vômitos | 3 (7,0) | 1 (2,1) | 0,34 ^[3] |
| Mucosite severa | 1 (2,3) | - | 0,47 ^[3] |
| Celulite perianal | 1 (2,3) | - | 0,47 ^[3] |
| Diarréia | - | 1 (2,1) | 0,99 ^[3] |
| Associação de fatores | 3 (7,0) | - | 0,10 ^[3] |
| Reinício de febre | 1 (2,3) | 1 (2,1) | 0,34 ^[3] |
| Bacteremia | 2 (4,6) | - | 0,99 ^[3] |
| 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 ^[2] |

Os dados foram apresentados como média±SD, mediana (IQR: P25 – P75) ou percentagens; P: significância estatística; [1] Teste de U Mann-Whitney, [2] Qui-quadrado, [3] Teste Exato de Fisher; Oral: amoxicilina/clavulanato-ciprofloxacina, Endovenoso:cefepime.

6 DISCUSSÃO

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

Alguns estudos em pacientes adultos verificaram que a terapia oral é uma opção aceitável para a população de pacientes neutropênicos febris de baixo risco. Klastersky et al. (2006) demonstraram que o uso oral de ciprofloxacina e amoxicilina/clavulanato permitiu que os pacientes com fatores de baixo risco para complicações infecciosas fossem beneficiados com alta hospitalar mais precoce.

A segurança da terapia oral em pacientes neutropênicos febris de baixo risco tem sido demonstrada em crianças. Paganini et al. (2003) 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 (2008) publicaram um estudo randomizado comparando a eficácia do uso oral de amoxicilina/clavulanato e ofloxacina com o uso intravenoso de ceftriaxone e amicacina (infundidos uma vez ao dia) em pacientes pediátricos ambulatoriais com NF de baixo risco e observaram que o regime ambulatorial proposto foi seguro e eficaz para ambos os grupos e que a taxa de sucesso foi similar entre o grupo oral versus o endovenoso. Um estudo brasileiro que incluiu crianças de baixo risco neutropênicas com tumores sólidos ou linfoma estadio I ou II mostrou que esses casos evoluíram favoravelmente, seja recebendo ciprofloxacina oral, seja ceftriaxone intravenoso, não ocorrendo nenhuma morte por infecção (PETRILLI et al., 2000).

Nesse presente trabalho, as taxas de sucesso e desfecho foram semelhantes em ambos os regimes administrados, entretanto não podemos afirmar que a eficácia de ambos

tratamentos seja similar, uma vez que o número de pacientes incluídos no estudo foi pequeno. A amostra de pacientes calculada, inicialmente, foi baseada na literatura revisada por ocasião da elaboração do projeto de pesquisa. A hipótese formulada partia de uma taxa de falência de 20% para o grupo endovenoso e de 50% para o grupo oral, logo seriam necessários 45 episódios de neutropenia febril por grupo. Durante a coleta de dados, entretanto, houveram algumas dificuldades para incluir um número maior de episódios de neutropenia febril, que iniciavam na admissão do paciente ao hospital. É importante salientar que o Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA atende crianças com câncer extremamente comprometidas do ponto de vista imunológico. Esta unidade de internação hospitalar possui rotinas muito bem delineadas para o tratamento de pacientes em NF, que seguem as orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA. Quando este estudo foi proposto, os autores sabiam que a alocação de pacientes desta natureza poderia ser muito difícil, especialmente quando se pretendia utilizar um esquema de antibiótico oral e onde não seria possível saber para qual grupo o paciente seria alocado, ou seja, grupo A (oral) ou grupo B (endovenoso). Esta situação deixava a equipe médica em alerta, pois havia o receio de que os pacientes incluídos no grupo A pudessem estar recebendo menos antibióticos do que o necessário. Portanto, ao menor sinal de piora clínica do paciente havia uma preocupação muito grande para abrir o estudo ou trocar o esquema antimicrobiano. Essa foi uma das principais razões que limitou a inclusão de um número maior de pacientes. O estudo incluiu o número de pacientes calculados inicialmente, porém como os resultados não permitiram confirmar a hipótese inicial da pesquisa, foi pensado em aumentar o número de episódios de neutropenia febril, mas frente às dificuldades citadas acima, o estudo foi finalizado conforme o cronograma programado.

Outra grande dificuldade encontrada pelo pesquisador principal no decorrer do estudo foi a inclusão de pacientes no momento em que era admitido na emergência do

hospital. Caso não houvesse um contato imediato com o pesquisador, o médico de sobreaviso naquele dia prescrevia o esquema de antibiótico endovenoso já protocolado pelo hospital. Esta situação também pode ter comprometido o resultado final da pesquisa. É importante, entretanto, comentar aqui que os autores montaram um esquema extremamente organizado no sentido de não perder nenhum paciente que chegasse na emergência.

Esse 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, entretanto o intervalo de confiança encontrado variou de - 17,3 a + 28,1. Portanto, mesmo não havendo diferença estatística entre os dois grupos, a inclusão de um número maior de episódios de neutropenia febril contribuiria para reforçar a hipótese inicial dessa pesquisa.

Os critérios para identificar crianças de baixo risco para infecção ainda não estão totalmente definidos, sendo que tanto os fatores clínicos e laboratoriais são utilizados para essa estratificação. Atualmente, considera-se que o diagnóstico, o *status* do câncer, os protocolos de tratamento, a presença de comorbidade e a duração da neutropenia são critérios para definição do grupo de risco (WICKI et al., 2008). O escore da *Multinational Association of Supportive Care in Câncer* – MASCC – (KLATERSKY et al., 2000) tem sido frequentemente utilizado, mas sua validação foi realizada em pacientes adultos. Há poucos estudos em crianças neutropênicas febris definindo quais são os pacientes de baixo risco e os de alto risco (WICKI et al., 2008). Mais recentemente a concentração plasmática de procalcitonina e proteína-C reativa foram sugeridas como marcadores para estimar a gravidade da infecção e potencial ajuda para decidir a terapêutica inicial (SECMEER et al., 2007). Esses marcadores não foram dosados nessa pesquisa.

Neste estudo, foram excluídos os pacientes com leucemia aguda (exceto aqueles em fase de manutenção) e pacientes com linfoma em estádios III/IV. Ao contrário de estudos

prévios, não foram considerados o *status* do tumor sólido ou 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. Esse grupo específico de pacientes apresenta um risco maior para complicações infecciosas quando comparado aos pacientes ainda na primeira linha de quimioterapia, uma vez que estão em tratamento imunossupressor há mais tempo. É importante salientar que é uma população de pacientes que freqüentemente está mais debilitada do ponto de vista nutricional, ficam expostas ao ambiente hospitalar durante um período de tempo prolongado, são submetidas ao uso de cateteres venosos centrais (fonte comprovada de risco de infecção), além de apresentarem um histórico de infecções por germes oportunistas em episódios de neutropenia prévios. É possível que os índices de insucesso do antibiótico de primeira linha observados nesse estudo, tanto nos pacientes que receberam antibiótico via oral quanto endovenoso, tenham sido influenciados pela inclusão de crianças que apresentavam essas características desfavoráveis e que fazem parte da realidade deste tipo de paciente e seu tratamento.

Estudos anteriores em pacientes neutropênicos febris de baixo risco citam os seguintes patógenos como sendo os mais freqüentes nesta população de pacientes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo* (MULLEN CA, 2003). Ciprofloxacina e outras fluorquinolonas podem ser utilizadas no manejo destes pacientes, demonstrando excelente atividade contra os gram-negativos mais comumente isolados. Algumas limitações da fluorquinolonas incluem cobertura inadequada de muitos organismos gram-positivos. Por essa razão, neste estudo, decidiu-se associar amoxicilina-clavulanato, considerando sua excelente tolerabilidade e seu relativo amplo espectro de ação. O perfil dos germes identificados pelas hemoculturas que positivaram ao longo da pesquisa vieram de encontro com os agentes infecciosos mais freqüentes nesta

população de pacientes, segundo dados da literatura internacional (MULLEN CA, 2003; BUCK, 1998; KLAASSEN et al.,2000), assim como dos dados locais, ou seja, do controle de infecção hospitalar do HCPA.

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 (CASTAGNOLA et al., 2003). Neste presente estudo, apenas um paciente apresentou diarreia; um apresentou mucosite; e um teve celulite anal no grupo A. Já no grupo B, nenhum paciente apresentou essas 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. É possível que os pacientes recebendo antibiótico via oral que apresentem náuseas ou mesmo vômitos possam se beneficiar do uso profilático de antieméticos, o que poderia torná-los tolerantes ao medicamento.

Quando os pacientes apresentavam hemocultura positiva com persistência de febre, o regime antimicrobiano era alterado de acordo com o antibiograma, exceto se o paciente já estivesse usando cefepime e o antibiograma mostrasse sensibilidade a esse antibiótico. Em ambos os grupos, não houve diferenças quanto à troca de antibióticos.

Na literatura existem critérios para o manejo de pacientes com NF, ou seja, em que momento 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, pode representar uma infecção não bacteriana, ou uma infecção resistente ao esquema antimicrobiano vigente, ou um respondedor lento ao

tratamento, ou a presença de foco infeccioso secundário, ou, por fim, níveis séricos inadequados do antibiótico. Indica-se, a partir daí, uma revisão ampla dos culturais, um exame físico meticoloso, raio-X de tórax, avaliação do cateter endovenoso central, exames de imagem de qualquer órgão suspeito de infecção e amostra de sangue ou espécimes de sítios suspeitos de infecção. Neste estudo, após 72 horas de febre persistente ou reinício da febre após um período de evolução afebril era sugerido a troca de antibiótico e o tratamento era considerado ineficaz.

7 CONCLUSÃO

Considerando que o manejo dos pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril em nível ambulatorial estão associados a um custo reduzido e 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* endovenoso. Os autores não encontraram diferença estatística entre os dois grupos. Isto não significa que os tratamentos sejam semelhantes, pois considerando o intervalo de confiança é possível que a terapia oral determine uma taxa de falha 28% maior do que o endovenoso. Por outro lado, ainda é possível que o tratamento endovenoso apresente uma taxa de falha 17% maior do que o oral. Não se pode, portanto descartar a possibilidade de que existam diferenças, pois o intervalo de confiança é muito amplo.

Frente a todas as dificuldades encontradas no decorrer desta pesquisa, os autores não puderam confirmar a hipótese inicial deste estudo, mas isto não invalida os resultados encontrados uma vez que a literatura já demonstra claramente a segurança do uso da terapêutica oral no manejo de crianças com NF de baixo risco. É necessário, portanto, que estudos randomizados com maior número de pacientes possam confirmar nossa hipótese inicial antes que a terapêutica oral seja padronizada no tratamento para esse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000;88:1710-1714.
- Baorto EP, Aquino V, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-913.
- Buck ML. Meropenem: An Alternative for Broad-Spectrum Antibacterial Coverage. *Ped Pharm* 1998;(4)7.
- Buck ML. Fluconazole: A Review of its use in Children. *Ped Pharm* 1997;(3):12.
- Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De Sio L, Garaventa A, 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. *The Ped Infect Dis J* 2003;2:359-365.
- Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin: updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy, and tolerability. *Drugs* 1996;1019-1074.
- DataSus; <http://www.datasus.gov.br>. 2001 (*download* em 24/03/2009).
- Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the Neutropenic Patient – New Views of an Old Problem. *Hematology* 2001;113-39.
- Hughes W T, Chairman, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
- Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and in United States. *Cancer* 2002;95(8):1767-1772.
- Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Bakhshi 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.
- Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, Doyle J. “Low Risk” Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;(1):5.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association of supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;16:3038-3051.

Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24(25) 4129-34.

Kern WV, Cometta A, Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral Versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia who are Receiving Cancer Chemotherapy. *New Engl J Med* 1999;341(5):312-8.

Leão E, Viana MB, Correa EJ. Roteiro de Anamnese e Exame Físico. 3. ed. In: *Pediatria Ambulatorial*. Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 1998; 35-40

Marchigiani D, Walsm T. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy of low risk febrile patients with neutropenic during cancer chemotherapy. *NEJM* 1999;. 341:305-311.

Marr K A, Seidel K, White T C. Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors after the Adoption of Prophylactic Fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181(1): 309-316.

Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Ped Infect Dis J* 2003;22:1138-42.

Mullen CA, Petropoulos D, Roberts W M, et al. Outpatient Treatment of Fever and Neutropenia for Low Risk Pediatric Cancer Patients. *Cancer* 1999;86:126-34.

National Cancer Institute; <http://planning.cancer.gov/disease/snapshots.shtml>.; *download* em 2007.

Nicholson JF, Pesce MA. Exames Laboratoriais e Valores de Referência em Lactentes e Crianças. 15. ed. In: Nelson. *Tratado de Pediatria*. Rio de Janeiro: Koogan, 1997;2349- 2407.

Paganini H, Bologna R, Debbag R, Casimir L, Gómez S, Rosanova M, et al. Fever and neutropenia in children with câncer in one pediatric hospital in Argentina. *Ped Hematol Oncol* 1998;15:405-413.

Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease. *Cancer* 2002;97:1775-1780.

Paganini H, Rodriguez BT, Zubizarreta P, Latella A, Firpo V, Casimir L, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. A randomized controlled trial. *Cancer* 2001;91:1563-1567.

Park JR, Coughlin J, Hawkins D, Friedman DL, Burns JL, Pendergrass T Gupta A, Swaroop, Agarwala S, Bakhshi S. Ciprofloxacin and amoxicilin as continuation treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:93-98.

Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Francisco J, Lederman H. 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.

Pizzo PA, Commers J, Cotton D, Gress J, Hathorn J, Hiemenz J, et al. Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am J Ped* 1984;76:436-449

Pizzo PA, Robinchaud JK, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocitopenic patients with cancer. *Am J Ped* 1979; 67: 194-200.

Quesnel S, Malkin D. Predisposição genética para o câncer e síndromes se câncer familiar. In: Link MP. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*. Rio de Janeiro: Interlivros 1997;793-812.

Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitbart PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:919-924.

Ries LAG, Percy CL, Bunin G. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER proGram 1975-1995, National Cancer Institute, SEER program. NIH (Pub 99-4649). Bethesda, MD, 1999.

Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3414-3421.

Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, 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;29:107-111

Taketomo et al. *Pediatric Dosage Handbook*; Lexi-Comp INC, Hudson 1999;1062-67.

Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-114.

Vance-Bryan K, Guay DRP, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:434-461.

Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenic: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15: 377-382.

Walsh TJ, Roilides E, Groll AH. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 5th ed 2006:1269-1329.

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.

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O ESTUDO: ANTIBIOTICOTERAPIA VIA ORAL VERSUS ENDOVENOSA EM CRIANÇAS COM CÂNCER NEUTROPÊNICAS FEBRIS

Prezado Responsável,

Você foi convidado a participar de um estudo que tem a finalidade de avaliar a segurança e a eficácia do uso de antibióticos por via oral em pacientes que apresentam neutropenia febril (defesas baixas) seguido de febre em consequência do tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia e compará-lo com o tratamento com antibióticos endovenosos (pela veia) utilizados para estes mesmos pacientes.

Após analisar os seus exames ou do paciente pelo qual você é responsável, verificou-se que as medicações do estudo são adequadas para tratar a sua doença. Ao decidir participar do estudo o paciente será internado no hospital para receber o tratamento com antibióticos por via oral ou endovenosa conforme seleção prévia. A seleção do uso de antibióticos por via oral ou pela veia não será determinada nem pelo médico nem pelo paciente, isto dependerá de um sorteio. Durante o tratamento o paciente receberá a medicação por via oral ou endovenosa, porém, nem o médico ou o paciente saberá qual das medicações, por via oral ou pela veia, representa o antibiótico ativo.

Serão coletados exames de rotina e culturas do sangue com o objetivo de avaliar os germes causadores da infecção e possíveis efeitos adversos das medicações. Caso o paciente não tiver condições de realizar as coletas do sangue pelo cateter, estas serão realizadas por punção no braço. Os riscos gerais associados à retirada de sangue na veia são, o desconforto pela introdução desaparecer dentro de poucos dias.

O esquema de tratamento poderá ser modificado a qualquer momento caso o médico assistente julgar necessário por motivo de piora clínica e/ou laboratorial.

Os antibióticos utilizados no estudo estão bem descritos na literatura como válidos para o tratamento de febre e neutropenia. Os pacientes serão divididos em dois grupos:

- Para o grupo A: os pacientes receberão os antibióticos amoxicilina com clavulanato e ciprofloxacina, ambos por via oral, e receberão por via endovenosa uma medicação chamada placebo (medicamento que não tem substância ativa).

- Para o grupo B: os pacientes receberão o antibiótico cefepime por via endovenosa e receberão solução de placebo por via oral (medicamento que não tem substância ativa).

Além dos desconfortos acima descritos, todas as medicações utilizadas podem ocasionar efeitos colaterais tais como, dor de cabeça, manchas avermelhadas pelo corpo, coceira, náuseas, vômitos, diarreia, candidíase vaginal, alterações das provas de função hepática, confusão, tonturas, convulsões, insônia, dor abdominal, anemia, defesas baixas, dor e inflamação nas articulações, insuficiência renal e reação anafilática.

Os dados do exame de seu filho permanecerão anônimos, podendo vir a serem consultados pelas autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável pelo estudo.

Este estudo biomédico foi submetido ao Comitê de Ética desta instituição que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho.

Estou ciente que minha participação neste estudo é voluntária e que, caso eu não deseje participar, poderei fazê-lo sem afetar assistências futuras ao meu filho disponíveis. Também permito que as informações médicas relacionadas ao meu envolvimento neste estudo sejam usadas para publicação em literatura médica. Estou ciente de que a identidade de meu filho, nestas circunstâncias, permanecerá anônima e que seu nome não será usado em qualquer dos usos acima descritos.

Eu li as declarações acima. O objetivo geral e os possíveis benefícios foram-me explicados satisfatoriamente. Minhas perguntas foram respondidas, e estou ciente de que caso eu tenha dúvidas relacionadas ao estudo e aos direitos do meu filho como participante do estudo, posso contatar com a Dr.(a) Ângela Rech. Como responsável pelo paciente _____, concordo voluntariamente em participar deste estudo a ser conduzido pela médica do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Assinatura do responsável

Data: ____/____/____

Assinatura do médico

Data: ____/____/____

ANEXO 2 CRITÉRIOS DE TOXIDADE (WALSH et al., 2006)

1.1 Mucosite

- Grau 1: disfagia leve, mas consegue se alimentar, somente eritema;
- Grau 2: aceita somente líquidos, placas com < 1,5cm de diâmetro não contíguas;
- Grau 3: não aceita via oral, placas com > de 1,5cm contíguas;
- Grau 4: não consegue engolir nem saliva, necrose, ulceração profunda ou perfuração da mucosa.

1.2 Náuseas

- Grau 1: consegue se alimentar;
- Grau 2: diminuição da via oral;
- Grau 3: não aceita nada via oral, necessita hidratação endovenosa.

1.3 Vômitos

- Grau 1: 1 episódio em 24 horas;
- Grau 2: 2-5 em 24 horas;
- Grau 3: mais de 5 em 24 horas;
- Grau 4: choque hipovolêmico.

1.4 – Toxidade respiratória (ver Quadro 1 abaixo)

- Grau 1: disfunção leve
- Grau 2: disfunção moderada;
- Grau 3: disfunção severa que requer ventilação mecânica.

1.5 Sangramento

- Grau 1: sangramento leve, sem necessidade de transfusão;
- Grau 2: necessita transfusão;
- Grau 3: severo, necessita intervenção imediata para prevenir choque hipovolêmico.

Se for sangramento de pele:

- Grau 1: raras petéquias;
- Grau 2: petéquias ou hematomas ocasionais;
- Grau 3: petéquias e hematomas generalizados em pele e mucosas.

1.6 Artrite

- Grau 1: dor leve com inflamação, eritema ou edema articular, mas sem interferir com a função articular;
- Grau 2: dor moderada com inflamação, eritema ou edema articular que altera a função articular;
- Grau 3: dor severa com inflamação, eritema ou edema articular que torna impossível a movimentação articular.

1.7 Toxicidade renal (creatinina sérica; ver Quadro 2 abaixo)

- Grau 1: aumento da creatinina sérica em até 1,5 vezes o valor de referência;
- Grau 2: aumento de 1,5-3 vezes;
- Grau 3: aumento de 3-6 vezes;
- Grau 4: aumento de mais de 6 vezes.

1.8 Toxidade hepática

Transaminases (ver Quadro 3 abaixo)

- Grau 1: aumento de até 2,5 vezes o valor de referência;
- Grau 2: aumento de 2,5-5 vezes;
- Grau 3: aumento de 5-20 vezes;
- Grau 4: aumento de mais de 20 vezes.

Bilirrubinas (ver Quadro 4 abaixo)

- Grau 1: aumento de até 1,5 vezes o valor de referência
- Grau 2: aumento de 1,5-3 vezes;
- Grau 3: aumento de 3-10 vezes;
- Grau 4: aumento de mais de 10 vezes.

Quadro 1: Critérios de frequência respiratória (fr) normal e de taquipneia em pediatria, de acordo com o período etário.

| Período Etário | Varição normal da FR (mpm) | Taquipnéia (mpm) |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Recém-nascidos (até 30 dias) | 30-50 | >60 |
| Lactentes (1 a 12 meses) | 20-40 | >50 |
| Crianças entre 1 a 10 anos | 20-30 | >40 |
| Crianças acima de 11 anos | 15-20 | >30 |

Fonte: Leão, 1998.

Quadro 2: Valores de referência da creatinina segundo a faixa etária

| Período etário | Valores de Referência mg/dl |
|---------------------------|------------------------------------|
| Recém-nascido | 0,3-1,0 |
| Lactente | 0,2-0,4 |
| Criança entre 1 a 10 anos | 0,3-0,7 |
| Criança acima de 11 anos | 0,5-1,0 |

Fonte: Nicholson, 1997.

Quadro 3: Valores de referência das transaminases

| Transaminases | Valores de Referência U/I |
|----------------------------------|----------------------------------|
| TGP (alanina aminotransferase) | 5-45 |
| TGO (aspartato aminotransferase) | 5-45 |

Fonte: Nicholson, 1997.

Quadro 4: Valor de referência das bilirrubinas totais

| Bilirrubina Total | Valor de Referência mg/dl |
|--------------------------|----------------------------------|
| BT | 0,2-1,0 |

Fonte: Nicholson, 1997.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

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

Ângela Rech¹; Cláudio Galvão de Castro Junior¹; Maria Cristina Martins¹; Adão Leal Machado¹; Renato Chagas Ribeiro¹; Lauro J Gregianin¹; Algemir Brunetto¹

¹Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Algemir Lunardi Brunetto

Ramiro Barcellos 2350, 3° leste

Unidade de Oncologia Pediátrica

Porto Alegre – RS – Brasil – 930035-003

Fone / Fax: 51-3330-8087

E-mail: abrunetto@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Introdução: Durante a década passada, aproximadamente todas as crianças com câncer que apresentavam um episódio de neutropenia febril eram hospitalizadas e manejadas com antibióticos endovenosos de largo espectro, a despeito de sua condição clínica. A terapêutica antimicrobiana recomendada para pacientes com câncer e neutropenia febril ainda não é totalmente conhecida. Os autores comparam a eficácia de um regime oral com cefepime endovenoso para um grupo de pacientes.

Pacientes e Métodos: Pacientes menores de 18 anos de idade e classificados como baixo risco e neutropenia febril foram selecionados entre 2002 a 2005 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Os pacientes foram randomizados para receber antibiótico oral ou endovenoso. Tratamento antimicrobiano empírico usado para o grupo A foi ciprofloxacina e amoxicilina-clavulanato via oral com placebo endovenoso e para o grupo B foi cefepime com placebo oral.

Resultados: Um total de 91 episódios de neutropenia febril ocorreram em 58 crianças incluídas neste estudo. Para os pacientes tratados com ciprofloxacina e amoxicilina-clavulanato, a taxa de falência do tratamento foi de 51,2%, e o tempo médio de hospitalização foi de 8 dias (variação de 2-10 dias). Para os pacientes do grupo endovenoso, a taxa de falência foi de 45,8%, e o tempo médio de hospitalização foi de 7 dias (variação de 3-10 dias).

Discussão: Neste estudo, as taxas de sucesso foram muito similares, embora não possamos descartar a possibilidade de que existam diferenças entre os dois grupos. Estudos randomizados com maior número de pacientes são necessários antes de padronizar a terapêutica oral como tratamento para esta população de pacientes.

Palavras-chave: pediatria, pacientes neutropênicos, câncer, terapêutica antimicrobiana.

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. (1). 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 conforme o prognóstico do episódio febril.

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

Uma vez que seja tão efetiva quanto a terapêutica endovenosa, a terapia oral tem apresentado vantagens sobre a terapêutica endovenosa: a) não requer o uso de acesso intravenoso; b) pode ser administrada em meio ambulatorial, o qual reduz o contato dos

pacientes com patógenos nosocomiais; c) pode melhorar a qualidade de vida; e d) poderá reduzir substancialmente os custos (3).

Crianças com neutropenia febril tem chances de receber tratamento ambulatorial, logo trabalhos que possam confirmar esta afirmativa vem de encontro com a literatura atual, trazendo um benefício para crianças com câncer. 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 (5). Num conjunto de pacientes hospitalizados, comparou-se a eficácia da terapêutica oral *versus* cefepime, que se mostra como uma das opções da monoterapia endovenosa utilizada em pacientes com neutropenia febril.

PACIENTES E MÉTODOS

Seleção de Pacientes

Pacientes com idade inferior a 18 anos com neutropenia febril de baixo risco para infecção bacteriana invasiva, tratados entre setembro de 2002 a abril de 2005, na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, 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 fosse alocado mais de uma vez para o estudo, o Consentimento Informado era aplicado novamente.

Definições

Neutropenia foi definida pela contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mcl, e febre como uma medida única da temperatura axilar maior ou igual a 38,5°C, ou três medidas entre 37°C 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 periretal 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

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

Os pacientes eram admitidos na unidade e randomizados a receberem 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 através de distribuição em blocos de dez 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 30mg/kg/dia, a cada 12 horas, via oral (dose máxima diária de 1500mg), associado a amoxicilina-clavulanato 30mg/kg/dia, a cada 8 horas (dose máxima de 1500mg/dia), também via oral e placebo intravenoso. Para o grupo B, era utilizado cefepime 150mg/kg/dia via endovenosa, a cada 8 horas (dose máxima diária de 4 Gramas) e placebo oral.

Evolução clínica

Os pacientes de ambos os grupos eram avaliados diariamente. O tempo de tratamento e a alta hospitalar era decidida quando ocorria resolução da febre e recuperação da contagem de neutrófilos, ou seja, contagem de neutrófilos acima de 1000/mcl, a presença de hemocultura negativa e ausência de febre há pelo menos 48 horas. A monitorização incluía exame físico diário direcionado aos possíveis focos de infecção e avaliação laboratorial com hemograma completo a cada três dias.

Desfecho

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

O resultado era considerado favorável se nenhuma das situações indicativas de infecção bacteriana invasiva ocorresse 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 (α) de 5% e poder estatístico de 80%, foi calculada uma amostra de 45 pacientes para cada grupo.

Variáveis contínuas foram descritas com mediana, média e intervalo interquartil (P25 a P75). Comparações foram realizadas usando Teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram descritas por números e percentagens e comparados através dos testes de Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher, conforme o necessário. O nível de significância estatística estabelecido foi $\alpha=0,05$. 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. Todos os pacientes apresentavam contagens de neutrófilos abaixo de 1000/mcl.

Os diagnósticos dos pacientes incluídos no estudo foram, osteossarcoma (10 pacientes), tumor neuroectodérmico primitivo de sistema nervoso central (7), tumor de Wilms (7), rabdomiossarcoma (6), sarcoma de tecidos moles (7), leucemia (7), hepatoblastoma (2), neuroblastoma (6), sarcoma de Ewing (2), retinoblastoma (2), linfoma (1) e tumor gonadal (1).

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 oito dias (variação de 2-10 dias). Os eventos que levaram a troca do esquema de tratamento foram vômitos grau 3 ou 4 (3 episódios), persistência de febre por mais de 72 horas (7 episódios), hemocultura positiva (4 episódios: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Klebsiella pneumoniae*), mucosite severa (1 episódio), celulite anal (1 episódio) e sem causa aparente (3 episódios).

Para os pacientes tratados no grupo B houve um índice de ineficácia do tratamento de 45,8%. A média de tempo de hospitalização nesse grupo foi de sete dias (variação de 3-10 dias). Eventos que levaram a troca de antibiótico foram vômitos grau 3 ou 4 (1 episódio), persistência de febre por mais de 72 horas (15 episódios), hemocultura positiva (4 episódios: bacilo gram negativo em duas das quatro culturas positivas, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) e diarreia (1 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 tratamento da neutropenia febril em pacientes com câncer ainda não é totalmente conhecida, e estudos que demonstrem 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* (6) 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* (7) 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 segura e eficaz quanto o uso parenteral de ceftriaxone. 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 (8). Nesse estudo, as taxas de sucesso e desfecho foram similares em ambos os regimes administrados.

Este estudo tinha como objetivo avaliar a eficácia da terapêutica oral versus a endovenosa em pacientes com neutropenia febril, entretanto não houve diferença estatística entre os dois grupos.

Os critérios para identificar crianças de baixo risco para infecção ainda não estão totalmente definidos, sendo que tanto os fatores clínicos e laboratoriais são utilizados para essa estratificação. 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 – (1) tem sido frequentemente utilizado, mas sua validação foi realizada em pacientes adultos. Há poucos estudos em crianças neutropênicas febris definindo quais são os pacientes de baixo risco e os de alto risco. Mais recentemente, a concentração plasmática de procalcitonina e proteína-C reativa foram sugeridas como marcadores para estimar a gravidade da infecção e potencial ajuda para decidir a terapêutica inicial (9). Esses marcadores não foram dosados em nosso estudo.

Neste estudo foram excluídos os pacientes com leucemia aguda (exceto aqueles em fase de manutenção) e pacientes com linfoma em estádios III/IV. Ao contrário de estudos prévios, o *status* do tumor sólido ou a dose/intensidade de quimioterapia não são considerados 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 negativo* (10). Ciprofloxacina e outras fluorquinolonas podem ser utilizadas no manejo desses pacientes, demonstrando excelente atividade contra os gram-negativos mais comumente isolados (10). Algumas limitações da fluorquinolonas incluem cobertura inadequada de muitos organismos gram-positivos (10). Por essa razão, neste estudo, decidiu-se associar amoxicilina-clavulanato, considerando sua excelente tolerabilidade e seu relativo amplo espectro de ação. Os germes isolados na amostra de episódios de neutropenia febril são os mesmos citados na literatura (10, 11, 12) para este perfil de pacientes, ou seja, foram encontrados culturas

positivas para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Staphylococcus* coagulase negativo, *Klebsiella pneumoniae* e bacilos gram negativos.

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 (13). 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.

Quando os pacientes apresentavam hemocultura positiva com persistência de febre, o regime antimicrobiano era alterado de acordo com o antibiograma, exceto se o paciente já estivesse usando cefepime e o antibiograma mostrasse sensibilidade a este antibiótico. Em ambos os grupos não houve diferenças quanto à troca de antibióticos.

Considerando que o manejo dos pacientes pediátricos com câncer e neutropenia febril em nível ambulatorial estão associados a um custo reduzido e 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* endovenoso. Os autores não encontraram diferença estatística entre os dois grupos. Isto não significa que os tratamentos são semelhantes, porque observando o intervalo de confiança é possível que o

tratamento oral apresente uma taxa de falha 28% maior do que o endovenoso. Por outro lado, ainda é possível que o tratamento endovenoso apresente uma taxa de falha 17% maior do que o oral. Não se pode, portanto descartar a possibilidade de que existam diferenças, pois o intervalo de confiança é muito amplo, logo 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 o 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 of supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;16:3038-3051.
- 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;22:3784-3789.
- 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;341:312-318.
- 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;341:305-311.
- 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, Georgale A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24(25):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;97:1775-1780.
- 8- 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.
- 9- 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;29:107-111.
- 10- Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Ped Infect Dis J* 2003;22:1138-42.
- 11- Buck ML. Meropenem: An Alternative for Broad-Spectrum Antibacterial Coverage. *Ped Pharm* 1998;(4)7.
- 12- Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, Doyle J. "Low Risk" Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;(1):5.

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. *Ped Infect Dis J* 2003;2:359-365.

Tabela 1 – Características e desfechos de acordo com o tratamento

| Características | Via do antibiótico | | P |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Oral | Endovenoso | |
| | n = 43 | n = 48 | |
| Idade, anos Média (min-max) | 7,9 ± 4,3 6,0 (4,4 – 11,4) | 7,6 ± 4,8 6,2 (3,4 – 11,7) | 0,50 ^[1] |
| Sexo masculino, n° (%) | 26 (60,5) | 31 (64,6) | 0,85 ^[2] |
| Doença, n° (%) | | | 0,99 ^[2] |
| Tumor sólido | 39 (90,7) | 43 (89,6) | |
| Neoplasia hematológica | 4 (9,3) | 5 (10,4) | |
| Contagem de neutrófilos/MCL (%) < 1000 * | 43 (100,0) | 48 (100,0) | 0,99 ^[2] |
| Razões para troca de regime, n° (%) | | | |
| Febre persistente | 7 (16,3) | 15 (31,3) | 0,16 ^[2] |
| Cultura positiva | 4 (9,3) | 4 (8,3) | 0,99 ^[3] |
| Vômitos | 3 (7,0) | 1 (2,1) | 0,34 ^[3] |
| Mucosite severa | 1 (2,3) | - | 0,47 ^[3] |
| Celulite anal | 1 (2,3) | - | 0,47 ^[3] |
| Diarréia | - | 1 (2,1) | 0,99 ^[3] |
| Associação de fatores | 3 (7,0) | - | 0,10 ^[3] |
| Reinício de febre | 1 (2,1) | 1 (2,1) | 0,34 ^[3] |
| Bacteremia | 2 (4,6) | - | 0,99 ^[3] |
| 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 ^[2] |

Os dados foram apresentados como média±SD, mediana (IQR: P25 – P75) ou percentagens;
P: significância estatística; [1] Teste de U Mann- Whitney, [2] Qui-quadrado, [3] Teste Exato de Fisher; Oral: amoxicilina/clavulanato-ciprofloxacina, Endovenoso:cefepime.

ARTIGO EM INGLÊS

Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy

Ângela Rech¹; Cláudio Galvão de Castro Junior¹; Maria Cristina Martins¹; Adão Leal Machado¹; Renato Chagas Ribeiro¹; Lauro Gregianin¹; Algemir Brunetto¹

¹Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Adress to correspondence:
Algemir Lunardi Brunetto
Ramiro Barcellos 2350, 3 leste
Pediatric Oncology Unit
Porto Alegre – RS – Brazil – 930035-003
Phone / Fax: xx (55) 51-3330-8087
E-mail: abrunetto@hcpa.ufrgs.br**

ABSTRACT

Introduction: During the past decade, nearly all children with cancer who suffered an episode of febrile neutropenia (FN) are hospitalized and managed with broad spectrum intravenous antimicrobials irrespective of their clinical condition. Has the optimal therapy for FN cancer patients is not entirely known the authors compared the efficacy of an oral regimen with intravenous cefepime in an inpatient setting.

Patients and Methods: Patients younger than 18 years of age and classified as low risk and FN were selected from 2002 to 2005 at the Pediatric Oncology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Patients were randomly assigned to receive oral or intravenous therapy. Empirical antimicrobial treatment used for group A was ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanate and intravenous placebo and group B was cefepime and oral placebo.

Results: A total of 91 consecutive episodes of FN occurring in 58 children were included in this study. For patients treated with ciprofloxacin and amoxicillin+clavulanate the treatment failure rate was 51.2% and the median of length of stay was 8 days (range 2-10 days). For patients treated with cefepime the treatment failure rate was 45.8% and the median of length of stay was 7 days (range 3-10 days).

Discussion: There was no difference in outcome in oral versus intravenous therapy. It necessary larger prospective randomized multinstitutional trials will be required before oral empirical therapy administered on a patients basis should be considered the new standard of treatment for low risk patients.

Keywords: pediatrics, neutropenic patients, cancer, antimicrobial therapy

INTRODUCTION

During the past decade, nearly all children with cancer who suffers an episode of febrile neutropenia (FN) were hospitalized and managed with broad spectrum antimicrobials irrespective of their clinical condition. More recently, many investigators have indicated that neutropenic patients with fever are a heterogeneous population, with subsets with varying risk groups regarding response to initial therapy, development of serious medical complications, and mortality (1). A subset of febrile neutropenic patients who are at low risk for the development of complications may therefore benefit of early hospital discharge and even outpatient oral medication.

Indeed there is an increasing body of evidence supporting more selective approaches aiming to avoid unnecessary hospitalizations and prolonged broad spectrum antimicrobials therapies for children at low risk for an invasive bacterial infection. These selective strategies have included short antimicrobial treatments, short hospital stays, use of oral antimicrobial therapy, and ambulatory management (2). Most of these evidence, however, come from adult patients. Kern et al (3) and Freifeld et al (4) demonstrated the efficacy and safety, in clinically selected low-risk patients, of an oral empiric antibiotic treatment compared with a parenteral regimen.

Once proven to be as effective as intravenous therapy, oral therapy has advantages over intravenous therapy, since: a) it does not require the use of intravenous-access devices; b) it can potentially be given on an outpatient basis, which would reduce exposure to nosocomial pathogens; c) it may improve the quality of life; and, d) it might lead to substantial cost savings (3).

The authors chosen ciprofloxacin and amoxicillin-clavulanate as on oral regimen, both agents are well absorbed, and the combination provides satisfactory coverage against

Gram-negative enteric bacilli and Gram-positive cocci (5). We compared, in an inpatient setting, the efficacy of this oral regimen with cefepime, which is currently the most often intravenous drug used for febrile neutropenic patients.

PATIENTS AND METHODS

Patient's selection

Patients younger than 18 years of age with FN treated from September/2002 to April/2005 at the Pediatric Oncology Unit of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, were eligible for the study. They were evaluated at enrollment by a study physician who classified the episode as low risk for invasive bacterial infection. Only individuals classified as low risk were included in this prospective, randomized, double blind, placebo controlled trial. A maximum of three FN episodes for each patient was considered for analysis. All participating children were receiving chemotherapy cycles, and none was a recipient of a hematopoietic stem-cell transplantation. All patients were using a central venous catheter at the time of hospitalization. Informed consent was obtained for all patients, and the study was approved by the Hospital Ethical Committee. If the patient was allocated for study more than one time, the written informed consent was obtained again.

Definitions

Neutropenia was defined as ANC less than 1000/mcl, and fever as one axillary recording of 38.5°C or greater or two recordings of 38°C or greater separated by at least one hour.

The authors defined low risk FN patients at presentation those with no serious comorbidity including septicemia/bacteremia during previous neutropenic episode, rigors with flushing of central venous line, septic shock, metabolic instability, altered mental status, hemorrhage, dehydration, perirectal or other soft tissue abscess, vomiting or organ failure. We did not consider the dose intensity of the chemotherapy regimen as a criteria to allocate patients to low or high risk; all solid tumor patients including those with refractory/relapsed disease and leukemia on maintenance phase of therapy were selected. Patients who had

received hematopoietic stem cell transplantation and those with acute leukemia at induction and intensification phases of therapy were considered at high risk and therefore were excluded from the study.

Initial Evaluation and Treatment

Initial evaluation included medical history, clinical and laboratory examination aiming at identifying possible sites of infections. Laboratory tests included a complete blood cells count (BCC), plasma levels of urea, creatinine, bilirubin, and transaminases, central or/and peripheral-blood cultures, urine examination and culture, chest radiograph.

Patients could be enrolled in the study only three times of FN and the antibiotic therapy depends on the randomization.

After the development of neutropenia, patients were randomized by the pharmaceutical. The patients were allocated in two groups: A or B (group A used oral antimicrobial and group B intravenous). The principal investigator was blind to the randomization, that were design of the blocks of ten patients each and the selection the group were performed through the allotment .

Patients were admitted to the Unit and were randomly assigned to receive oral or intravenous therapy. Empirical antimicrobial treatment used for group A was ciprofloxacin 30mg/k/day every 12/12 hours (maximum daily dose, 1500mg) plus amoxicillin-clavulanate 30mg/k/day every 12/12 hours (maximum daily dose, 1500mg) and intravenous placebo and for group B was cefepime 150mg/k/day every 8/8 hours (maximum daily dose, 4g) and oral placebo.

Follow-Up Treatment and Evaluation

Patients from both treatment groups were evaluated daily. The time of treatment and discharged or not from the Unit of Pediatric Oncology depends of the resolution of fever (48 hours or more without fever) and the counts of ANC above 1000/mcl. Monitoring included physical examination directed to detect possible sites of infection and laboratory evaluation with determination of blood cells count (CBC) every three days.

Outcome

Outcome was considered unfavorable if one or more of the following situations indicative of a possible invasive bacterial infection occurred: (a) hemodynamic instability not attributable to volume loss; (b) persistence of fever after 72 hours of enrollment; (c) recurrence of fever after a 48 hour afebrile period persisting for at least 24 hours; (d) death occurring during the febrile episode attributable to infection; e) vomiting grade $\geq 3/4$; f) infections that were necessary used different antimicrobial proposed by this study.

The outcome was considered favorable if none of the above situations indicative of an invasive bacterial infection occurred and the patient completed follow-up without requiring any antimicrobial adjustments. When isolation of pathogen was present the study was open and the antimicrobial was adjusted accordingly the cultural, only if clinically indicated. In this case if the patient was clinically stable and without fever, the treatment no changes.

Statistical Analysis

Sample size was calculated expecting a treatment failure of 20% for intravenous antibiotic therapy versus 50% for patients under oral therapy. Considering a type I error (α) of 5% and a statistical power of 80%, we estimated a sample size of 45 patients for each group.

Continuous variables were described with mean \pm standard deviation and median and interquartile range (P25 to P75). Comparisons were conducted using Mann-Whitney's test. Categorical variables were described by counts and percentages and compared with chi-square or Fisher exact test as needed. Significance level was set to $\alpha=0,05$. Data were analysed with SPSS ver 14.0.

RESULTS

A total of 97 consecutive episodes of FN occurring in 58 children were included in this study and 6 of this episodes were excluded. The characteristics of patients are listed on Table 1. All patients had a granulocyte count lower than 1,000/mcl.

Underlying Cancer diagnosis of the 58 patients in both groups included: primary neuroectodermic tumor of central nervous system (7 patients); osteosarcoma (10), Wilms tumor (7), rhabdomyosarcoma (6), soft tissue sarcoma (7), hepatoblastoma (2), neuroblastoma (6), Ewing sarcoma (2), retinoblastoma (2), lymphoma (1); gonadal tumor (1) and leukemia (7).

For patients treated with ciprofloxacin and amoxicillin+clavulanate the treatment failure rate was 51.2%. The median of length of hospital stay was 8 days (range 2-10 days). Events leading to changing the antibiotic regimen were: vomiting grade 3/4 (in 3 FN episodes); persistent fever for more than 72 hours (in 7 FN episodes); positive blood culture (in 4 FN episodes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureu* meticolina sensível, *Staphylococcus coagulase negative* and *Klebsiella pneumoniae*); severe mucositis (in 1 FN episode); anal cellulites (in 1 FN episode) and more than one reason (in FN 3 episodes).

For patients treated with cefepime the treatment failure rate was 45.8%. Of the 26 successful treatment episodes, the length of hospital stay were 7 days (range 3-10 days). Events leading to changing the antibiotic regimen were: vomiting grade 3/4 (in 1 FN episode); peristent fever more than 72 hours (in 15 FN episodes); positive blood culture (in 4 FN episodes: Gram-negative pathogens in 2 of 4 cultures positives, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*); diarrhea (in 1 FN episode).

Vomiting was a cause of exclusion and might affect patients from both arms because the blind nature of the study.

When comparing the treatment failures between oral and intravenous regimens we found a slightly higher percentage of failures among oral therapy, 51.2% vs 45.8, respectively. However, this difference was not considered to be statistically significant (diff: 5.4; 95%CI: – 17.3 to 28.1; P = 0.77). No patient died in this study.

DISCUSSION

The optimal therapy for FN cancer patients is not entirely known studies designed to assess the efficacy of oral therapy are welcomed.

Trials in adult patients have also demonstrated that oral therapy is an acceptable option for low risk population of cancer patients. Klastersky et al (6) showed that oral ciprofloxacin and amoxicillin-clavulanate followed by early discharge was feasible in patients selected by a strategy combining low risk category and medical and nonmedical criteria.

The safety of oral therapy for low risk febrile neutropenic patients has also been demonstrated in children. Paganini et al (7) treated 175 episodes of low risk FN and showed that outpatient oral ciprofloxacin after 24 hours of a single dose of intravenous ceftriaxone and amikacin was as safe and efficacious as parenteral ceftriaxone. In a Brazilian study, low risk neutropenic children with solid tumors or stage I or II lymphoma fared as well when initially treated with oral ciprofloxacin as when treated with IV ceftriaxone; no death from infection occurred in this study (8). In our study the rates of success and outcomes were similar with orally administered antimicrobial drugs or an intravenously (IV) administered regimen.

The criteria to identify low risk febrile neutropenic patients has yet not fully defined, but there are both clinical and laboratory risk factors that may contribute. It is usually based on the presence of “favorable” clinical features, including the diagnosis, status of cancer, protocol of treatment, the presence of associated comorbid symptoms and severity and duration of neutropenia. The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (1) score has been frequently used, but its validation was established for adult patients. The few studies in children have defined low risk febrile neutropenic patients as those with controlled cancer and no serious comorbid factors, usually excluding high risk patients such those with acute leukemia and metastatic patients receiving high dose intensity

regimens. More recently the plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein has been suggested as reliable markers to estimate the severity of infection and potential helpful when deciding on initial therapy (9). We have not measured these markers in our study.

In our study we only excluded acute leukemias at phases other than maintenance and stage III/IV lymphoma patients. Contrary to previous studies, we did not consider for solid tumor the disease status or the dose intensity of the chemotherapy regimen as criteria to exclude patients for allocation in the low risk group; all solid tumour patients including those with refractory/relapsed disease were selected.

Previous microbiologic data on febrile neutropenic cancer patients have shown that *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Coagulase negative staphylococcus* represents the most frequently cause of infections in this population (10). Ciprofloxacin and other oral fluorquinolones can therefore be used in the management of such patients given their activity against the most commonly isolated Gram-negative pathogens (10). Limitations of some fluorquinolones include inadequate coverage of many Gram-positive organisms (10). For this reason we decided to associate amoxicillin-clavulanate in this study, taking into account its good tolerability and its relatively broad spectrum of action. The pathogens isolated in this study were the same demonstrated in the literature (10, 11, 12) for this patients: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Klebsiella pneumoniae* and Gram-negative pathogens.

Some important limitation of oral therapy is that a significant number of these cancer patients may have some degree of chemotherapy-induced oral mucositis or enteritis that may reduce tolerance to oral antibiotics (13). In our study there was only one patient with diarrhea and none with oral mucositis in Group B. In Group A oral mucositis and anal cellulitis was reported in one patient each.

Vomiting may be also an important limitation for the use oral antibiotics for febrile neutropenic patients. In our study grade 3 or 4 vomiting occurred in 3 patients in the oral therapy group leading to changing the patients from the oral to the intravenous regimen. We consider, therefore, that there was a good tolerance to the oral regimen.

Our study included a proportion of children with profound neutropenia (100% of study episodes had absolute neutrophil counts of <100 cells/ μ L). It is of interest that we did not detect any relative increase in treatment failure rates in the group receiving oral therapy versus those who received intravenous therapy among the children with profound neutropenia.

When the patients presented positive blood culture or persistent of fever for more 72 hours the antimicrobial regimen was change accordingly the cultural, but if the patient were receiving cefepime and the cultural was sensible for this schema, the treatment was not changes.

Considering that outpatient management of fever and neutropenia in pediatric cancer patients could reduce costs and improve quality of life (the objective of this study was not observed the outpatient management, quality of life and costs, but the efficacy of oral versus intravenous antimicrobial regimen), studies evaluating the role of oral therapy are welcomed. There was no difference in outcome in oral versus intravenous therapy. It necessary larger prospective randomized multinstitutional trials will be required before oral empirical therapy administered on an outpatients basis should be considered the new standard of treatment for low risk patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Instituto do Cancer Infantil do Rio Grande do Sul for financial assistance and the pediatric oncologic staff at Clinicas Hospital for their assistance in conducting this study.

REFERENCES

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association of supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;16:3038-3051.
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;22:3784-3789.
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;341:312-318.
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;341:305-311.
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, Georgale A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24(25):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;97:1775-1780.
8. 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.
9. 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 Ped Hem Oncol* 2007;29:107-111.
10. Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Ped Infect Dis J* 2003;22:1138-42.
11. Buck ML. Meropenem: An Alternative for Broad-Spectrum Antibacterial Coverage. *Ped Pharm* 1998;(4)7.
12. Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, Doyle J. "Low Risk" Prediction Rule for Pediatric Oncology Patients Presenting With Fever and Neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;(1):5.

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. *Ped Infect Dis J* 2003;2:359-365.

Table 1 – Baseline characteristics and outcomes according to intention to treat analysis

| Characteristic | Oral | Intravenous | P |
|---|------------------|------------------|---------------------|
| | n = 43 | n = 48 | |
| Age (years) | 7.9 ± 4.3 | 7.6 ± 4.8 | 0.50 ^[1] |
| Median (min-max) | 6.0 (4.4 – 11.4) | 6.2 (3.4 – 11.7) | |
| Male gender, n° (%) | 26 (60.5) | 31 (64.6) | 0.85 ^[2] |
| Underlying disease, n° (%) | | | 0.99 ^[2] |
| solid tumor | 39 (90.7) | 43 (89.6) | |
| hematologic cancer | 4 (9.3) | 5 (10.4) | |
| Granulocyte count/mm ³ < 1000 | 43 (100.0) | 48 (100.0) | 0.99 ^[2] |
| Reasons for changing regimen, n° (%) | | | |
| Persistence of fever | 7 (16.3) | 15 (31.3) | 0.16 ^[2] |
| Positive culture | 4 (9.3) | 4 (8.3) | 0.99 ^[3] |
| Vomiting | 3 (7.0) | 1 (2.1) | 0.34 ^[3] |
| Severe mucositis | 1 (2.3) | - | 0.47 ^[3] |
| Anal cellulites | 1 (2.3) | - | 0.47 ^[3] |
| Diarrhea | - | 1 (2.1) | 0.99 ^[3] |
| More than one reason | 3 (7.0) | - | 0.10 ^[3] |
| Return of fever | 1 (2.3) | 1 (2.1) | 0.34 ^[3] |
| Bacteremia | 2 (4.6) | - | 0.99 ^[3] |
| Length of hospital stay (days) | 8.0 (2.0 – 10.0) | 7.0 (3.0 – 10.0) | 0.37 |
| Treatment failure, n° (%) | 22 (51.2) | 22 (45.8) | 0.77 ^[2] |

Data were presented as mean±SD, median (IQR: P25 – P75) or counts (percentages);
P: statistical significance; [1] Mann-Whitney's U test, [2] chi-square, [3] Fisher exact test; Oral: amoxicillin-clavulanate-ciprofloxacin, Intravenous: cefepime.