

MARCELO RIZZATTI

**ENTEROCOLITES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER:
VALOR PROGNÓSTICO DOS ACHADOS CLÍNICOS E DE IMAGEM.**

**CAMPINAS
2009**

MARCELO RIZZATTI

***ENTEROCOLITES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER:
VALOR PROGNÓSTICO DOS ACHADOS CLÍNICOS E DE IMAGEM.***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e Adolescente.

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Silvia Regina Brandalise.

**CAMPINAS
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R529e Rizzatti, Marcelo
Enterocolites em crianças e adolescentes com câncer : valor
prognóstico dos achados clínicos e de imagem / Marcelo Rizzatti.
Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Silvia Regina Brandalise
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Oncologia. 2. Câncer. 3. Pediatria. 4. Infecção. I.
Brandalise, Silvia Regina. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Enterocolitis in children and adolescents with cancer:
prognostic value of clinical and image finding**

Keywords: • Oncology
• Neoplasm
• Pediatric
• Infection

Titulação: Mestre em Saúde da criança e do adolescente
Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente

Banca examinadora:

Profa. Dra. Silvia Regina Brandalise
Profa. Dra. Célia Beatriz Gianotti Antonelli
Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

Data da defesa: 28-08-2009

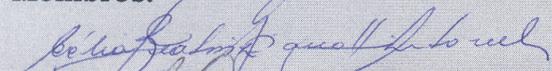
Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientadora:

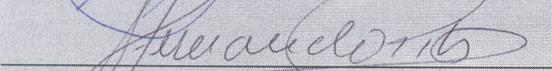
Profa. Dra. Sílvia Regina Brandalise



Membros:



1. Profa. Dra. Célia Beatriz Gianotti Antonelli



2. Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

**Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: Agosto/2009

DEDICATÓRIA

À MINHA DEDICADA ESPOSA ANDREA.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre.

Aos meus pais, Nivaldo e Alice, pela minha formação pessoal e profissional.

A Profa. Dra. Silvia Regina Brandalise, Professora Assistente do Departamento de Pediatria, Chefe da Disciplina no Oncohematologia Pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, Diretora do Centro Infantil Boldrini, por seu exemplo de responsabilidade e comprometimento com a criança com câncer.

A Profa. Dra. Simone dos Santos Aguiar, chefe do Departamento de Oncologia do Centro Infantil Boldrini, por ser exemplo de competência na Oncologia Pediátrica e por todo estímulo e ajuda nestes anos de trabalho.

A Profa. Dra. Regina Maria Holanda de Mendonça, cirurgiã dentista do Centro Infantil Boldrini, pelo seu estímulo à pesquisa científica, junto ao Instituto de Pesquisa Domingos Adhemar Boldrini (IPEB).

Ao Dr. Ruy Moraes M. Guimarães e Dr. Ricardo Bidóia, médicos radiologistas pela colaboração no levantamento de dados de imagem.

A Dra. Maria José Mastellaró, pela ajuda no início das minhas atividades na Oncologia Pediátrica.

A Sra. Maria Alessandra Silva Salgado (Gerente de Dados do Centro Infantil Boldrini) e Sr. Eduardo William Rodrigues Amâncio (Assistente da Gerência de Dados do Centro Infantil Boldrini), pela colaboração no levantamento de dados e estatística.

A Sra. Sirlei Siani Moraes, estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela análise dos dados.

A Sra. Vera Silvia S. Froes Ficoni, bibliotecária do Centro Infantil Boldrini, por seu auxílio na captação das referências bibliográficas.

A Sra. Erika Crislaine Cardozo Leal, secretária médica do Centro Infantil Boldrini.

Ao Sr. Claudomiro Salmazo, analista de suporte técnico sênior do Centro de Informática de Assistência ao Usuário do Centro Infantil Boldrini, pela ajuda em levantamento de dados junto aos prontuários eletrônicos.

Aos Colegas Oncohematologistas do Centro Infantil Boldrini, que auxiliaram na assistência de meus pacientes durante meus períodos de ausência e que também colaboraram com a realização deste estudo.

Dr. Amilcar Cardoso de Azevedo

Dra. Ana Flávia Diogo Hartman

Dra. Ana Paula Bento Correa

Dra. Camila Maia Martin Daiggi

Dra. Cynara Silveira Bechara Spina

Dr. Eduardo Ioshiteru Matsuda

Dr. Fabrício Biscaro Pereira

Dra. Flávia Pereira Nogueira

Dra. Iva Santos Loureiro Neta

Dra. Marilene de Fátima Ribeiro

Dra. Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo

Dra. Renata Ruas Guedes Gomes

Dra. Thais Junqueira

Dra. Vitória Régia Pereira Pinheiro

*“Bem-aventurado o homem que acha sabedoria... é árvore da vida para os que a seguram,
e bem-aventurados são todos os que a retém”*

Provérbios 3:13, 18

RESUMO

ENTEROCOLITES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CÂNCER: VALOR PROGNÓSTICO DOS ACHADOS CLÍNICOS E DE IMAGEM.

Introdução: O aumento da sobrevivência dos pacientes pediátricos portadores de câncer se deve aos avanços no diagnóstico, nas técnicas cirúrgicas e radioterápicas, na terapia de suporte e, entre outros fatores, aos regimes quimioterápicos intensivos. Estes procedimentos tornam tais pacientes mais vulneráveis às intercorrências infecciosas, principalmente decorrentes de graus variáveis de mielotoxicidade. Dentre as infecções com elevada morbimortalidade se destaca a enterocolite. Além das complicações inerentes a esta patologia, interrupções e alterações do esquema quimioterápico, diferentes graus de desnutrição e óbito não raramente ocorrem. Poucas são as publicações na literatura sobre esta entidade na pediatria oncológica, principalmente com foco na complexidade da definição dos critérios diagnósticos da enterocolite e os diagnósticos diferenciais com outras patologias abdominais, que podem ocorrer ao longo da terapia do câncer. **Objetivos:** 1. Estudar o valor prognóstico dos sintomas e sinais clínicos em pacientes pediátricos com o diagnóstico de enterocolite, na vigência de tratamento oncológico. 2. Estudar o valor prognóstico dos achados ultrassonográficos abdominais com o quadro clínico e evolução destes pacientes. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo realizado em 188 pacientes portadores de câncer abaixo de 25 anos de idade, consecutivamente diagnosticados e tratados no Centro Infantil Boldrini, acompanhados no período de 2003 a 2007, com o diagnóstico clínico presuntivo de colite. O diagnóstico confirmatório de enterocolite foi baseado na espessura da parede intestinal igual ou superior a 3 milímetros, verificada ao exame ultrassonográfico abdominal, dos pacientes com a queixa de um ou mais sintomas relacionados (dor ou tensão abdominal, vômitos, diarreia, associados ou não a febre). A espessura da parede intestinal foi dividida em 3 grupos: 3 a 5 mm, 5,1 a 10 mm e acima de 10 mm. Análise estratificada foi realizada de acordo com a intensidade da granulocitopenia no momento da suspeita do diagnóstico de enterocolite, idade e sexo dos pacientes, tipo histológico do câncer, número dos segmentos intestinais envolvidos, quimioterápicos utilizados, tratamento cirúrgico instituído e ocorrência de septicemia.

Resultados: No período do estudo, 1159 crianças e adolescentes com idade até 25 anos e portadores de câncer, foram admitidos no Centro Infantil Boldrini. Destes, 188 pacientes (16,5%) tiveram um ou mais episódios de enterocolite, totalizando 231 eventos. 118 episódios ocorreram no sexo masculino e 113 episódios ocorreram no sexo feminino. A maior frequência, de acordo com a faixa etária dos pacientes, foi de 120 a 240 meses (44,6%). 87% da população de estudo apresentavam, ao diagnóstico de enterocolite, granulócitos $\leq 500/\text{mm}^3$. Os dados demográficos (idade, sexo, peso e estatura), sinais/sintomas, tipo do câncer, terapia e achados ultrassonográficos foram retrospectivamente coletados. 27,3% dos episódios de enterocolite apresentaram espessura de alça intestinal $> 3 \leq 5$ mm, 55% de $> 5 \leq 10$ mm e 17,7% > 10 mm. 27 pacientes com enterocolite faleceram (11,7%). A espessura da parede intestinal > 10 mm e a ocorrência de mais de 4 sintomas ao diagnóstico da enterocolite, estiveram associados a maior taxa de óbito. O uso concomitante de opióides foi registrado em 101 episódios de enterocolite (43,7%). A distensão abdominal teve valor prognóstico associado ao óbito ($p = 0,0018$). Dentre os quimioterápicos, a citarabina teve associação significativa nos casos que evoluíram para óbito ($p = 0,0261$). **Conclusões:** A presença de 4 ou mais sinais/sintomas ao diagnóstico da enterocolite, utilização prévia do quimioterápico citarabina e a presença de distensão abdominal foram associados maior letalidade nos pacientes com enterocolite ($p = 0,0255$, $p=0,0018$ e $p = 0,0195$, respectivamente), sendo que as últimas duas variáveis elevaram a chance de óbito em até três vezes mais. As demais variáveis estudadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa em associação ao óbito.

Palavras chave: enterocolite, granulocitopenia e câncer pediátrico.

ABSTRACT

ENTEROCOLITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER: PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND IMAGE FINDINGS.

Introduction: Increased survival rates for patients with oncological diseases are among other factors, due to intensive chemotherapy regimens, which turn such patients vulnerable to infectious complications secondary to severe myelotoxicity. Among these, it is worth to mention the necrotizing enterocolitis (or typhlitis), exposing the patient to therapy interruptions, chemotherapy regimen changes, delayed treatment, weight loss and eventually death. Few published studies and nonconsensus criteria for diagnostic confirmation of colitis, among other abdominal diseases along cancer therapy in children and adolescents, justify this study. **Objectives:** 1. To study the prognostic value of clinical signs and symptoms in pediatric patients with enterocolitis diagnosis. 2. To study the prognostic value of abdominal ultrasound findings, related to clinical features and survival of these patients. **Methods:** A retrospective study with pediatric cancer patients that clinically presented the diagnosis of colitis treated at the Centro Infantil Boldrini, from January/2003 to December/2007. Confirmatory diagnosis was defined by the bowell wall thickness equal or greater than 3 millimeters (at ultrasound), together or associated with the presence of one or more related symptoms (abdominal pain or tension pain, vomiting, diarrhea or fever). For prognostic association, the bowell wall thickness was stratified as 3 to 5 mm, 5.1 to 10 mm and above 10.1 mm. The variables granulocytopenia intensity, chemotherapy, surgical treatment and sepsis occurrence were also analyzed. **Results:** From January/2003 to December/2007 1159 pediatric patients were admitted to Boldrini's Center with a cancer diagnosis. 188 patients had one or mor colitis episodes (incidence of 16,5%). A total of 231 episodes were retrospectively analised. 118 cases were in males and 113 cases were in females. According to the patient's age with enterocolitis, the prevalente group was with ages between 120 to 240 months (44.6%). 87% of the study population with, the diagnosis of enterocolitis, had granulocyte \leq 500/mm³. The demographic data (age, sex, weight and height), signs/symptoms, type of cancer, therapy and ultrasound findings were retrospectively collected for all patients. 27.3%

of episodes of enterocolitis detected thickness of the intestinal wall $> 3 \leq 5$ mm, 55% of $> 5 \leq 10$ mm and 17.7% > 10 mm. 27 patients with enterocolitis died (11.7%). The thickness of the intestinal wall > 10 mm and the occurrence of more than 4 symptoms to diagnosis of enterocolitis, were associated with higher rates of death. The previous use of opioids occurred in 101 episodes of enterocolitis (43.7%). The abdominal distension had prognostic value in mortality ($p = 0.0018$). Among the chemotherapy, cytarabine had significant influence in the cases who died ($p = 0.0261$). Death rate due to enterocolitis was 11.7%. **Conclusions:** The presence of 4 or more signs/symptoms to the diagnosis of enterocolitis, prior use of cytarabine chemotherapy and the presence of abdominal distension were associated with higher mortality in patients with enterocolitis ($p = 0.0255$, $p = 0.0018$ and $p = 0.0195$, respectively), whereas the latter two variables increased the odds of death in up to three times more. The other variables showed no statistically significant difference in association with death.

Keywords: enterocolitis, typhlitis and pediatric cancer.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ARA-C - citarabina

Cols - colaboradores

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LLA – leucemia linfóide aguda

LMA – leucemia mielóide aguda

LNH – linfoma não Hodgkin

mm – milímetros

NCI - National Cancer Institute

PNET – primary neuro-ectodermal tumor

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Results

SIM – Sistema de informação sobre mortalidade

SNC – sistema nervoso central

TCG – tumor de células germinativas

WHO – World Health Organization

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	10
1 – INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Incidência e Mortalidade do Câncer Pediátrico.....	16
1.2 Princípios Gerais da Terapia Oncológica e suas Toxicidades.....	17
1.3 Considerações Gerais e Patogênese das Enterocolites na Criança e Adolescente com Câncer.....	20
2 – OBJETIVOS.....	27
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4 – RESULTADOS.....	33
5 – DISCUSSÃO.....	48
6 – CONCLUSÕES.....	52
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
8 – APÊNDICE.....	60

1 - INTRODUÇÃO

1.1 Incidência e Mortalidade do Câncer Pediátrico.

O câncer na criança e adolescente tem uma incidência anual estimada entre 10 a 15 casos novos por milhão de indivíduos abaixo de 18 anos (STILLER, 1996). Dentre os diferentes tipos de câncer nesta faixa etária, a leucemia e os tumores do sistema nervoso central são os mais freqüentes, com incidência ao redor de 25% e 20%, respectivamente (STILLER, 1996).

Constitui motivo de preocupação, o incremento contínuo nas taxas de incidência do câncer pediátrico, verificada nos diferentes países, nestas três últimas décadas. Dados publicados pelo SEER em 2008 mostraram que a incidência de câncer em crianças e adolescentes nos Estados Unidos aumentou de 125 casos novos por milhão de habitantes em 1975 para 175 casos por milhão de habitantes menores que 20 anos em 2005, com incidência de 165,92 casos novos por milhão de habitantes menores que 20 anos em 2008 (SEER, 2008). No continente europeu, a incidência do câncer em crianças e adolescentes aumentou de 118 casos novos por milhão de crianças abaixo dos 15 anos de idade em 1970 para 124 casos novos em 1980 e para 139 casos novos por milhão de habitantes em 1990; a análise estatística do aumento das incidências nas três décadas foi altamente significativa ($p < 0,0001$) (STELIAROVA-FOUCHER, 2004).

Quanto aos dados de incidência de câncer em crianças e adolescentes no Brasil, o INCA (INCA, 2007) considera que somente 3% de todos os casos novos de câncer, correspondam à faixa etária pediátrica (até 18 anos de idade). No ano de 2008 ocorreram no Brasil 351.720 casos novos de câncer, sendo cerca de 9.890 casos em crianças e adolescentes até os 18 anos de idade.

Dados levantados também através do SEER, registram aumento significativo na taxa de sobrevida em 5 anos para todos os tipos de neoplasias em pacientes de 0 a 19 anos de idade; a taxa de sobrevida que era de 63% entre 1975-1979 aumentou para 79% no período de 1995-1999 ($p < 0,0001$) (LINABERY, 2008). Já no continente europeu, GATTA e cols (2005) publicaram estudo sobre a sobrevida para crianças e adolescentes com câncer de acordo com

registros do EURO CARE WORKING GROUP. Através da análise de 44129 crianças com câncer e com idade até 15 anos, entre o período de 1983 a 1994, a sobrevida em 5 anos aumentou de 65% (no período de 1983 a 1985) para 75% (no período de 1992 a 1994) para todos os tipos de neoplasias. O aumento regional mais significativo das taxas de sobrevida ocorreu nos países do leste europeu, onde a sobrevida aumentou de 50% para 66% nos respectivos períodos.

Quanto à mortalidade por câncer no Brasil em crianças e adolescentes até 18 anos de idade, a tabela 1 mostra as taxas médias de acordo com as regiões do país, no período de 2001 a 2005, considerando também a distribuição por idade (SIM, 2008).

Tabela 1. Taxas médias de mortalidade por câncer, ajustada por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes, de acordo com as diferentes regiões no Brasil (SIM/INCA, 2008).

Idade	BRASIL	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
Até 1 ano	39,99	35,92	41,22	58,08	39,40	32,52
1-4 anos	45,49	43,88	41,44	48,23	46,96	50,26
5-9 anos	37,32	32,01	32,91	47,70	38,85	41,30
10-14 anos	33,95	29,13	27,53	39,45	37,44	39,40
15-18 anos	45,44	40,51	39,89	47,85	47,71	53,51

1.2 Princípios Gerais da Terapia Oncológica e suas Toxicidades.

O tratamento do câncer nas crianças e adolescentes é complexo, necessitando da interação de diversas especialidades da equipe de saúde, incluindo oncologista pediátrico, patologista, radioterapeuta, cirurgião, radiologista, além dos profissionais das áreas da enfermagem, nutrição, fisioterapia, assistente social, psicologia, entre outros. Melhores

resultados são obtidos com o diagnóstico precoce e encaminhamento do paciente a um centro especializado em tratamento oncológico (CRIST, 2000).

Embora a terapia com cirurgia e a radioterapia, sejam importantes tratamentos, o papel da quimioterapia sistêmica é de extrema relevância, devido à disseminação tumoral geralmente presente, muitas vezes clinicamente indetectável. A poliquimioterapia é o alicerce nos modernos protocolos terapêuticos, com toxicidades agudas e crônicas, que atingem os diferentes órgãos e sistemas (CRIST, 2000).

As principais drogas utilizadas para o tratamento do câncer pediátrico, são selecionadas de diversas classes de agentes, incluindo hormônios, antimetabólitos, antibióticos, plantas alcalóides e agentes alquilantes. A maioria destes agentes produz citotoxicidade, tanto na célula maligna como na célula normal (CHABNER, 2007).

O aumento da atividade de proliferação do ciclo celular e do metabolismo das células malignas torna o tumor mais susceptível aos efeitos citotóxicos agudos e/ou crônicos que acometem o paciente estando diretamente relacionado à intensidade do tratamento instituído (CHABNER, 2007). No quadro 1 estão contidos os principais grupos de quimioterápicos e suas toxicidades. As toxicidades agudas incluem distúrbios metabólicos, mielossupressão e imunossupressão, com repercussão também nos diversos sistemas do corpo humano, incluindo o trato gastrointestinal (CHABNER, 2007).

Quadro 1. Principais agentes quimioterápicos, com respectivos mecanismos de ação e toxicidades (CHABNER, 2007).

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	MECANISMO DE AÇÃO	PRINCIPAIS TOXICIDADES	PRINCIPAIS DROGAS
Agentes alquilantes	Impedir replicação do DNA	Hematopóética, cistite hemorrágica, danos a mucosa gastrointestinal, infertilidade	Ciclofosfamida e ifosfamida
Compostos da Platina	Dano da função e replicação do DNA	Nefrotoxicidade, déficit auditivo, neuropatia periférica, mielotoxicidade	Carboplatina e cisplatina.
Antimetabólitos	Dano no metabolismo intermediário de células malignas	Nefrotoxicidade, mielossupressão, mucosite, neurotoxicidade	Methotrexate e citosina arabinosídeo
Antibióticos	Inibição da síntese do RNA	Mielossupressão, diarreia, mucosite, vesicante; lesão gastrointestinal, cardiotoxicidade	Actinomicina D; daunorrubicina, doxorubicina
Inibidores da Topoisomerase	Inibidores da enzima Topoisomerase (reduz torsão do DNA)	Mielotoxicidade, leucemia secundária	Etoposide
Alcalóides da vinca (gentes antimicrotúbulos)	Destruição da função microtubular, inibindo formação do fuso mitótico	Neuropatia periférica e íleo adinâmico	Vincristina
corticóides	Ligação a receptores de glicocorticóides na membrana celular e posterior lise	Hipertensão arterial, gastrite, síndrome de cushing	Dexametasona, Prednisona

No aparelho digestivo, as toxicidades podem se acompanhar de hemorragia, obstrução mecânica, perfuração e inflamação da parede intestinal. A hemorragia pode resultar de trombocitopenia, distúrbios da coagulação e ulceração da mucosa. O quadro obstrutivo pode resultar da compressão do lúmen gastrointestinal secundário ao efeito de massa, abscesso ou íleo adinâmico terapia-induzido. A perfuração da parede pode decorrer de processos obstrutivos evolutivos, ulcerações localizadas e necrose de segmentos intestinais. Esta situação é agravada pela lenta resposta inflamatória decorrente da desnutrição aguda que pode acometer a criança com câncer, além do uso de quimioterápicos principalmente corticóides, que acarretam prejuízo da proliferação de fibroblastos e produção de colágeno (WALSH, 2006). Os processos abdominais que usualmente são localizados na criança saudável, muitas vezes são generalizados no paciente neutropênico e/ou imunocomprometido.

A dor abdominal, vômitos e as mucosites estão entre os principais sinais e sintomas secundários à toxicidade gastrointestinal nos pacientes submetidos à quimioterapia. No quadro 2 estão resumidos os principais quadros clínicos no paciente com câncer, relacionados à doença de base, seu tratamento e efeitos secundários das drogas quimioterápicas. Diagnósticos diferenciais deverão ser feitos com abscesso pancreático, pancreatite, pseudocisto pancreático, visceromegalia dolorosa (hepática e esplênica), abscesso perianal e infiltração leucêmica de vias biliares e enterocolite (OJALA 1997).

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais das toxicidades no trato gastrointestinal (WALSH, 2006; CHABNER, 2007).

QUADROS SINDRÔMICOS	FATORES ENVOLVIDOS
Obstipação	Vincristina, utilização de narcóticos, amitriptilina
Distensão	Ascite, presença do tumor (linfoma, sarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumor de células germinativas)
Compressão nervosa	Tumor retroperitoneal
Inflamação	Mucosite, apendicite, enterocolite, ulceração, abscesso
Dor referida	Pneumonite, derrame pleural, tumor retroperitoneal
Vômitos e náuseas	Quimioterapia, enterocolite, volume tumoral, infecção

1.3 Considerações Gerais e Patogênese das Enterocolites na Criança e Adolescente com Câncer.

A enterocolite ou tiflíte (do grego “typhlos”, que significa cavidade cega ou cecum) é a definição do processo de inflamação intestinal, com potencial risco de necrose e/ou perfuração, do ceco ou cólon, incluindo-se neste último o segmento ascendente, transverso, descendente, sigmóide e reto (BAVARO, 2002).

A superfície da mucosa do trato gastrointestinal é composta por células envolvidas na absorção dos nutrientes através da membrana citoplasmática. Estas características promovem

o processo de digestão, nutrição e impedem a penetração de microorganismos existentes habitualmente no lúmen intestinal. Esta função de barreira é devida à integridade física da superfície da mucosa, como também da presença de células do sistema imune nesta superfície (ISSELBACHER, 2001).

As células epiteliais da superfície da mucosa intestinal proliferam rapidamente, com completa regeneração a cada 24-72 horas. Este crescimento permite pronta recuperação de suas funções após dano local, protegendo a parede intestinal contra a invasão por microorganismos presentes na luz intestinal. Enquanto uma das funções do trato gastrointestinal – absorção de nutrientes – é realizada principalmente pela superfície da mucosa intestinal, a função deste órgão também depende da propulsão coordenada do bolo alimentar, através do lúmen intestinal, pela contração de sua musculatura lisa. A redução ou interrupção desta motilidade leva a alterações do ritmo dos movimentos intestinais e distensão de alças intestinais, promovendo o surgimento da enterocolite (ISSELBACHER, 2001). O uso de opióides também leva a diminuição das contrações propulsivas, com retardo do progresso do conteúdo intestinal e aumento da viscosidade do conteúdo do intestino (GUTSTEIN, 2006).

Com a utilização de regimes quimioterápicos intensivos, a enterocolite tem se tornado complicação cada vez mais freqüente na terapia oncológica, principalmente nos pacientes neutropênicos. Enteropatia necrotizante, tiflíte ou síndrome ileocecal foram outras sinônimas inicialmente utilizadas na literatura, na descrição de relatos de casos isolados (AMROMIN e SOLOMON, 1962; PROLLA E KIRSHNER, 1964).

A enterocolite pode ser desencadeada por vários mecanismos, incluindo a citotoxicidade direta induzida pela droga quimioterápica ou pela infiltração por células malignas, com quebra da barreira da mucosa intestinal e invasão dos germes da microbiota presente no lúmen intestinal, muitas vezes com sua composição alterada pelo uso freqüente de antibióticos (DAVILA, 2006). Complicações inflamatórias locais ou sistêmicas, secundárias à

produção de endotoxinas bacterianas, ou bacteremia, necrose e hemorragia poderão ocorrer no quadro não controlado de enterocolite (DAVILA, 2006).

A isquemia intestinal com hipoperfusão tecidual decorrente da piora da infecção, compromete ainda mais a integridade da mucosa intestinal. A presença de bactérias intramurais, piora o quadro inflamatório, que se não controlado, conduz o paciente a septicemia e morte (ETTINGHAUSEN, 1993). O ceco tem uma predisposição para maior ocorrência de enterocolite, que se revestem de maior gravidade, em virtude da sua maior capacidade de distensão e limitado suprimento sanguíneo (KATZ, 1990).

As alterações teciduais do trato gastrointestinal no episódio de enterocolite em pacientes neutropênicos, incluem o aumento da espessura da mucosa e da camada transmural do intestino, com ou sem necrose. Também podem ser visualizadas áreas de hemorragia focal, ulceração e perfuração da camada mucosa ou transmural (ETTINGHAUSEN, 1993).

O tratamento recomendado para o quadro de colite em paciente neutropênico inclui internação com antibioticoterapia de amplo espectro e cuidados de suporte, como hidratação, jejum e sondagem nasogástrica para alívio. A terapia antimicrobiana deve ter o espectro de ação reforçado para os microorganismos gram negativos, incluindo cefalosporinas de quarta geração (ceftazidima ou cefepime) associados ou não ao metronidazol, ou ainda, imipenem como agente antimicrobiano único (WALSH, 2006).

A divergência no parâmetro da espessura da mucosa intestinal, para a definição de colite, deorre não só das dificuldades de comparação e sistematização inerentes aos estudos retrospectivos, como nas diferentes sensibilidades dos modernos equipamentos de ultrassonografia em relação aos mais antigos, como também, dos poucos estudos publicados em relação à população pediátrica em tratamento quimioterápico.

Quanto ao diagnóstico ultrassonográfico, TEEFEY e cols (1987) consideraram a espessura da parede intestinal maior que 3 mm, estudando pacientes adultos neutropênicos com enterocolite (idade entre 22 a 55 anos). Todos estes pacientes apresentavam febre, dor abdominal, vômitos e diarreia. A prevalência da enterocolite na população estudada foi de

32%, com taxa de mortalidade de 50%. Ressaltaram a importância da ultrassonografia para a confirmação diagnóstica da enterocolite, por se tratar de método não invasivo, sem uso de radiação ionizante e de fácil manejo nos pacientes em unidades de terapia intensiva. Embora tenha sido alta a mortalidade destes pacientes, concluíram que a sobrevivência depende do diagnóstico precoce e intervenção clínica imediata.

Estudo prospectivo realizado por GORSCHLUTER e cols (2002) em 62 episódios de neutropenia, em 36 pacientes adultos com leucemia (idade entre 21 a 78 anos), registrou quatro pacientes (6,5%) com o diagnóstico de enterocolite. Nestes, a espessura da parede intestinal variou entre 5,8 a 23,6 mm. Os autores consideraram espessura anormal, aquela maior que 4 mm.

Em revisão da literatura, DAVILA (2006) considerou a febre, dor abdominal e espessura da parede intestinal superior a 4 mm ao ultrassom, como critérios diagnósticos para o imediato tratamento da enterocolite, em pacientes neutropênicos submetidos ao tratamento oncológico.

Corroborando com a definição ultrassonográfica de espessura da mucosa acima de 5 mm para o diagnóstico de enterocolite, CARTONI e cols (2001) identificaram 88 pacientes com sinais e sintomas sugestivos de enterocolite, dentre 1450 pacientes submetidos à quimioterapia para tratamento de leucemias e linfomas, com idade entre 6 a 58 anos. 44 pacientes (50%) apresentavam aumento da espessura da parede intestinal (6 a 18 mm). O tempo médio de duração dos sintomas foi significativamente maior nos pacientes com espessura anormal da parede intestinal (≥ 5 mm), comparativamente aos pacientes sem espessamento, sendo de 7,9 e 3,8 dias respectivamente ($p < 0,0001$). A taxa de mortalidade foi de 29,5% em pacientes com aumento da espessura intestinal e não houve óbito nos pacientes sem espessamento ($p < 0,001$). Os pacientes que apresentavam ao exame ultrassonográfico espessamento da parede intestinal superior a 10 mm tiveram maior taxa de mortalidade comparativamente àqueles com espessura ≤ 10 mm ($p < 0,001$).

DIETRICH e cols (2006) estratificaram as medidas da espessura da parede intestinal, na busca da associação com fatores de risco para o prognóstico da enterocolite. Estudaram 14 pacientes adultos submetidos ao tratamento oncológico, com idade entre 22 a 66 anos. A espessura da parede intestinal foi considerada normal até 2 mm, inespecífica de 2 a 5 mm e anormal maior que 5 mm. Consideraram para o diagnóstico de enterocolite resultaria em espessura da parede intestinal acima de 5 mm. Neste pequeno grupo de pacientes, os principais sintomas clínicos foram dor abdominal (100%), febre (100%) e diarreia (71,4%). Três pacientes morreram de septicemia. Entre outros achados ultrassonográficos encontrados, a presença de ar intramural foi sugestiva de infecção por germes anaeróbios e a presença de fluidos pericólicos, indicativos de perfuração intestinal.

Os primeiros relatos da incidência de enterocolite em pacientes pediátricos com câncer foram descritos por WAGNER e colaboradores (1970), em estudo de necrópsias de pacientes submetidos ao tratamento oncológico. O estudo foi retrospectivo, realizado no Texas Children's Hospital, no período entre 1958 a 1970. Dentre 296 crianças falecidas por leucemia, autópsias foram realizadas em 191 pacientes (65%). Achados anátomopatológicos de enterocolite, com envolvimento de apêndice, duodeno ou cólon foram diagnosticados em 19 pacientes (10%).

No período de 1970 a 1987, neste mesmo hospital, KATZ e colaboradores (1990) estudaram retrospectivamente 33 casos de enterocolite confirmados por autópsia realizada em 170 pacientes, com idade entre 10 meses a 17 anos, portadores de leucemia linfóide ou mielóide aguda. Os principais sinais e sintomas registrados nestes pacientes foram dor e distensão abdominal (78%), hemorragia gastrointestinal (35%), desconforto respiratório (14%), massa em quadrante inferior direito (11%), vômitos e diarreia (8%). A quimioterapia havia sido administrada previamente em 89% destes, em até 30 dias antecedendo o episódio de enterocolite. Dentre os agentes quimioterápicos envolvidos como indutores da enterocolite, a citarabina foi a principal droga relatada.

MCARVILLE e cols (2005) avaliaram retrospectivamente 78 pacientes pediátricos (com idade ≤ 16 anos e > 16 anos) com câncer com diagnóstico de enterocolite, no St. Jude Children's Hospital, entre 1990 e 2001. A amostra do estudo correspondeu a 5,9% de um total de 1306 pacientes pediátricos com câncer diagnosticados naquele período. Consideraram como anormal a espessura da parede intestinal maior que 3 mm. Os principais achados clínicos foram dor abdominal (91% dos casos), febre (84%), distensão abdominal (82%) e diarreia (72%). A duração da enterocolite foi correlacionada com a espessura da parede intestinal medida por ultrassonografia ($p=0,05$), com a duração da neutropenia ($p=0,02$), febre ($p=0,01$) e distensão abdominal ($p=0,004$), mas não com os achados tomográficos ($p=0,67$). Neste estudo, a idade superior a 16 anos também foi associada com enterocolite ($p=0,03$). Foram relatadas 2 mortes secundárias a colite, correspondendo a 2% dos casos. Consideraram que a ultrassonografia é método de imagem ideal para o diagnóstico e seguimento da enterocolite.

Espessura da parede intestinal maior do que 5 mm, juntamente com febre, dor abdominal e vômitos, foram os principais achados para o diagnóstico da enterocolite em 11 pacientes pediátricos (2 a 16 anos) de ALIOGLU e colaboradores (2007) com 118 pacientes tratados com quimioterapia.

A maioria dos pacientes com colite é tratada clinicamente, sem ressecção dos segmentos colônicos envolvidos. A intervenção cirúrgica para a ressecção de segmento necrótico do intestino, pode ser benéfica para um grupo restrito de pacientes, sendo o momento da indicação extremamente crítico. Os critérios para a intervenção cirúrgica em crianças em tratamento oncológico sempre são considerados em conjunto com o quadro clínico do paciente e incluem evidência de perfuração intestinal, deterioração clínica do paciente que requer suporte contínuo com uso de drogas vasoativas ou grandes volumes de reposição hídrica, risco de septicemia e quadro infeccioso sem resposta ao tratamento instituído (SBRAGIA, 2000).

Embora a enterocolite aguda seja uma entidade de relevância nos pacientes em uso de quimioterapia, poucos têm sido os relatos na literatura na faixa etária pediátrica. Apesar do presente estudo ser retrospectivo, ele se reveste de importância não só por conter a maior casuística pediátrica publicada na literatura, mas por refletir a experiência de tratamento oncológico em um único centro especializado.

2 - OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Avaliar retrospectivamente, o prognóstico da enterocolite frente aos sintomas e sinais clínicos em pacientes pediátricos na vigência de tratamento oncológico.
2. Avaliar retrospectivamente, o prognóstico da enterocolite frente aos achados ultrassonográficos abdominais, com o quadro clínico e a evolução destes pacientes.

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1 População do Estudo

Trata-se de estudo retrospectivo analisando 231 episódios com diagnóstico ultrassonográfico de enterocolite, em pacientes pediátricos com câncer, em tratamento quimioterápico no Centro Infantil Boldrini, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007. A identificação dos episódios foi realizada através da pesquisa dos termos “colite” ou “enterocolite” nos registros de exames do Departamento de Radiologia. Considerou-se anormal a espessura da parede intestinal \geq a 3 mm, conforme normatização técnica prévia deste Departamento.

Os critérios de inclusão no presente estudo foram:

a) Pacientes portadores de câncer com idade inferior a 25 anos, com um ou mais sinais e/ou sintomas relacionados (dor abdominal, tensão abdominal, vômitos, diarreia, febre, enterorragia ou obstipação), em tratamento quimioterápico e que apresentavam espessura da parede intestinal ao exame ultrassonográfico \geq 3 mm.

Os critérios de exclusão foram:

a) Idade acima de 25 anos.
b) Recrudescência do episódio de colite previamente tratado, já registrado no estudo, sem novo ciclo quimioterápico antecedente.

Os dados coletados foram transcritos para uma ficha de coleta de dados e armazenados em arquivo no software Excel. Uma vez que as informações coletadas não apresentavam ou agregavam risco para os pacientes por tratar-se de estudo retrospectivo em pacientes já submetidos à terapia oncológica, o pesquisador solicitou junto ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que os resultados encontrados seriam apenas analisados e comparados à literatura internacional, não ocorrendo, portanto, nenhuma situação que viesse a contradizer as exigências da Resolução 196/96. Conforme parecer do Comitê de Ética em

Pesquisa n^o 984/2008, em 25 de novembro de 2008, o pesquisador obteve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Métodos

A partir do diagnóstico ultrassonográfico, realizado em até 7 dias a partir da suspeita clínica de enterocolite, foram consultados os prontuários clínicos dos pacientes assim selecionados. Os sintomas foram referidos apenas como ausentes ou presentes. Nos registros dos laudos ultrassonográficos foram levantados os números de segmentos envolvidos, considerando-se para fins prognóstico o valor de maior espessura.

Os aspectos clínicos analisados foram idade, sexo, peso e estatura ao diagnóstico da doença oncológica. A avaliação do estado nutricional do paciente foi feita de acordo com o escore Z da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000), patologia de base, intensidade da neutropenia, quimioterápicos envolvidos (previamente prescritos ao episódio de enterocolite), uso ou não de radioterapia, sintomatologia, espessura da parede intestinal ao exame ultrassonográfico (em mm), tempo de tratamento e óbito. Os pacientes em radioterapia, com campos abrangendo o trato gastrointestinal (abdome, pelve ou paravertebral tóraco-lombar) foram incluídos, com descrição de suas respectivas doses. Os quimioterápicos foram discriminados em relação a sua possível associação com o episódio de enterocolite, considerando as combinações mais frequentes.

O tempo de duração do tratamento para a enterocolite foi definido como o período entre o primeiro dia da terapêutica instituída após a suspeita diagnóstica, até a data da resolução do quadro, incluindo a suspensão das medidas terapêuticas de suporte, como retirada da sonda nasogástrica, boa aceitação de alimentos via oral e suspensão de antibioticoterapia.

A febre foi definida como temperatura igual ou superior a 38^oC (PIZZO, 1993). A contagem leucocitária considerada foi àquela registrada no início dos sintomas sugestivos de

colite, sendo o paciente classificado quanto ao grau da granulocitopenia, de acordo com o Common Toxicity Criteria/NCI – Versão 2.0. Os hemogramas foram realizados através de punção digital e processados pelo aparelho Coulter^R.

Para fins de associação prognóstica, a espessura da parede intestinal foi estratificada em: 3 a 5 mm, 5,1 a 10 mm e acima de 10,1 mm. Quando mais de um segmento intestinal foi acometido, considerou-se o maior valor da espessura.

O diagnóstico de septicemia foi considerado na ocorrência de qualquer sinal de instabilidade hemodinâmica, necessitando-se de monitorização em unidade de terapia intensiva, com ou sem necessidade de uso de drogas vasoativas ou suporte ventilatório.

A unidade amostral no presente trabalho foi o episódio de colite, uma vez que houve pacientes que apresentaram dois ou mais episódios.

A busca de antecedentes na literatura foi realizada através da base de dados da PUBMED e LILACS com os seguintes termos: “enterocolitis”, “colitis”, “neutropenic enterocolitis” e “cancer childhood”.

Os dados foram descritos através da média, desvio-padrão e mediana, ou através de frequências absolutas (n) e relativas (%). As curvas de sobrevida para a enterocolite frente às diversas variáveis, foram obtidas através do método de Kaplan Meier; o teste utilizado para comparação destas curvas de sobrevida foi o de Log-Rank (ALISSON, 1995), caso não houvesse cruzamento das curvas de sobrevida. Na eventualidade desta ocorrência, foi utilizado o teste de Wilcoxon (ALISSON, 1995). A análise múltipla das variáveis pesquisadas foi realizada através do modelo de riscos proporcionais de COX (ALISSON, 1995).

4 – RESULTADOS

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007 foram registrados 1159 casos consecutivos de pacientes com doença oncológica no Centro Infantil Boldrini. O diagnóstico de enterocolite foi feito em 188 destes pacientes com diferente distribuição de acordo com a doença de base. Na Tabela 2 estão distribuídos os episódios de enterocolite conforme os diferentes tipos de câncer (no grupo de outros tumores, foram registrados episódios de enterocolite em 8 pacientes com tumor de Wilms, 4 pacientes com Tumor de Células Germinativas, 1 paciente com ectomesenquimoma abdominal, 1 com carcinoma de supra-renal, 1 com sarcoma de peritônio e 1 com mesotelioma de peritônio).

A incidência de pacientes com enterocolite nos 1159 pacientes com câncer foi de 16,5%, sendo mais freqüente em pacientes portadores de LMA (40,7%), Sarcomas de partes moles (29,5%) e Sarcoma de Ewing (25%). Trinta e nove pacientes (20,5% do total de pacientes) apresentaram mais de um episódio de enterocolite: 2 pacientes com LMA apresentaram 4 episódios, 2 com diagnóstico de sarcoma de Ewing apresentaram 3 episódios e os restantes 35 pacientes apresentaram 2 episódios de enterocolite ao longo da terapia oncológica (9 portadores de LMA, 7 de LLA, 6 com Linfoma não Hodgkin, 5 com osteossarcoma, 5 com sarcoma de Ewing, 1 com neuroblastoma, 1 com tumor de Wilms e 1 com mesotelioma primário de peritônio). Em 101 episódios de enterocolite (47%), houve uso de opióides como analgesia.

Tabela 2 - Distribuição dos episódios de enterocolite no grupo de pacientes portadores de doença oncológica, dos 188 pacientes do estudo, segundo o tipo do câncer.

Tumor	Total de Pacientes	Pacientes com Colite	Frequência relativa
leucemia mielóide aguda	123	50	40,7
leucemia linfóide aguda	357	44	12,3
osteossarcoma	56	13	23,2
sarcoma de Ewing	40	10	25,0
neuroblastoma	56	6	10,7
Sarcomas de partes moles	61	18	29,5
doença de Hodgkin	91	5	5,5
Linfoma não Hodgkin	78	16	20,5
Tumor de sistema nervoso central	153	10	6,5
Outros	149	16	11,0
TOTAL	1159	188	16,5

Quanto à distribuição dos episódios de enterocolite segundo o tipo de câncer apresentado pelo paciente, 66 episódios (28,6%) ocorreram em pacientes com leucemia mielóide aguda, seguido de leucemia linfóide aguda (21,6%). A maioria dos episódios de enterocolite em pacientes portadores de leucemia, seja linfóide aguda ou mielóide aguda, ocorreram durante a fase de indução (45,3% do total de episódios dos enterocolite). A distribuição em ordem crescente de enterocolite nos diferentes pacientes do estudo, consta na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição em porcentagem crescente dos 231 episódios de enterocolite segundo o tipo do câncer nos 188 pacientes do estudo.

Tipo de câncer	Episódios de enterocolite	%
leucemia mielóide aguda	66	28,6
leucemia linfóide aguda	50	21,6
linfoma não Hodgkin	21	9,1
sarcomas de partes moles	19	8,2
Osteossarcoma	18	7,8
Sarcoma de Ewing/PNET	17	7,4
Outros (Wilms, TCG, Mesotelioma)	16	6,9
Tumor de SNC	11	4,8
Neuroblastoma	7	3,0
TOTAL	231	100

Os dados demográficos dos pacientes do estudo constam da tabela 4. A idade média dos 188 pacientes foi de $119 \pm 64,6$ meses, sendo que 44,6% tinham idade entre 120 e 240 meses. Os episódios de enterocolite ocorreram na vigência da primeira terapia em 84,8% dos pacientes, e em pacientes recidivados ocorreram em 15,2% dos casos. Quanto ao gênero, a prevalência da enterocolite no sexo masculino foi de 118 episódios (51,1%) e no sexo feminino foi de 113 episódios (48,9%). Quanto ao valor dos granulócitos ao diagnóstico da enterocolite 83,1% dos pacientes (192 episódios) apresentavam valor ≤ 200 granulócitos/mm³, e somente 13% dos pacientes apresentavam valor > 500 granulócitos/mm³ (30 episódios).

Quanto ao estado nutricional ao diagnóstico da doença oncológica, em 80,8% dos episódios de enterocolite, o paciente foi considerado nutrido, 14% com risco de desnutrição, 4,7% com desnutrição e 0,5% como desnutrido grave, de acordo com o escore z da WHO; ou seja, 4,7% com desnutrição energética protéica moderada e 0,5% com desnutrição energética protéica grave de acordo com a classificação da WHO (SIGULEM, 2000).

Foi realizado em todos os episódios de enterocolite o estudo ultrassonográfico. Tomografias computadorizadas foram indicadas em 27 episódios de enterocolite (11,6%): piora clínica do paciente, suspeita de perfuração intestinal ou de quadro obstrutivo. A confirmação da perfuração intestinal ocorreu em 4 exames tomográficos. Nos 231 episódios

de enterocolite houve a necessidade de 20 (8,65%) intervenções cirúrgicas motivadas pela piora clínica do paciente, com ressecção da alça acometida em 12 episódios. Dentre os 20 pacientes submetidos à cirurgia, 7 faleceram (todos em pós-operatório tardio, ou seja, 48 horas após o procedimento cirúrgico). A necessidade de transferência para a unidade de terapia intensiva para monitoramento clínico, necessidade de droga vasoativa e suporte respiratório foi registrada em 98 episódios de enterocolite (42,5%).

O tempo médio de tratamento dos episódios de enterocolite foi de 15 dias (variando de 4 a 62 dias). O tempo médio de ocorrência do óbito foi no décimo sétimo dia do tratamento, variando de 3 a 62 dias. A causa mortis secundária a enterocolite ocorreu em 27 pacientes, com taxa de óbito de 11,7% em relação ao número total de 231 episódios de enterocolite.

Tabela 4 – Achados demográficos dos 188 pacientes do estudo nos episódios de enterocolite (n = 231) .

	n	%
Idade (em meses)		
≤ 12 meses	9	3,9
> 12 ≤ 60 meses	47	20,3
> 60 ≤ 120 meses	67	29,0
>120 ≤ 240 meses	103	44,6
> 240 meses	5	2,2
Estado nutricional ao diagnóstico do câncer		
eutrófico	178	94,8
desnutrição moderada	9	4,7
desnutrição grave	1	0,5
Sexo		
Masculino	118	51,1
Feminino	113	48,9
Contagem de granulócitos/mm³		
≤ 200	192	83,1
> 201 ≤ 500	9	3,9
> 500	30	13,0
Terapia		
Primeiro tratamento	196	84,8
Após recidiva	35	15,2
Morte secundária		
Sim	27	11,7
Não	204	88,3

Em relação aos quimioterápicos utilizados, a maioria dos episódios de enterocolite (62,3%) ocorreu após a administração de ciclos com associação de 3 ou 4 quimioterápicos. Como são diversos os esquemas com diferentes princípios ativos, foram verificadas todas as combinações prescritas no período deste estudo, sendo identificadas as combinações mais freqüentemente encontradas antecedendo os episódios de enterocolite. A combinação mais freqüente foi da Citarabina, Daunorrubicina e Etoposide, ocorrendo em 30 episódios (13%).

Para efeitos comparativos da taxa de sobrevida relacionada aos esquemas quimioterápicos utilizados, foram consideradas somente as combinações que estão presentes em no mínimo 5% da amostra. Na tabela 5 estão discriminados os quimioterápicos administrados antes do episódio de enterocolite e suas combinações.

Tabela 5 - Distribuição dos quimioterápicos utilizados previamente ao episódio de enterocolite, segundo número de droga, combinação dos quimioterápicos e princípio ativo.

Nº de quimioterápicos utilizados	n	%
até 2	70	30,3
3 ou 4	144	62,3
5 ou mais	17	7,4
Esquema Combinação de Quimioterápicos		
Citarabina, Daunorrubicina e Etoposido	30	13,0
Ifosfamida, Daunorrubicina, Etoposido e Vincristina	20	8,7
Corticóide, Daunorrubicina e Vincristina	17	7,4
Ifosfamida, Carboplatina e Etoposido	14	6,1
Ifosfamida e Etoposido	12	5,2
Outras combinações	108	46,8
Princípio Ativo		
Corticóide	49	21,2
Citarabina	140	60,7
Ifosfamida	71	30,7
Ciclosfamida	32	13,9
Methotrexate	30	13,0
Cisplatina	24	10,4
Daunorrubicina	114	49,4
Carboplatina	22	9,5
Etoposido	126	54,5
Actinomicina	10	4,3
Vincristina	88	38,1
Mercaptopurina	14	6,1
Tioguanina	22	9,5
Bussulfan	3	1,3
Fludarabina	3	1,3

Quanto aos principais sinais e sintomas que levaram à suspeita de enterocolite, a maioria dos pacientes apresentava de 1 a 3 sintomas (93,5%), sendo os mais freqüentes a febre (74%), dor abdominal (66,7%) e diarreia (45%); A distribuição dos sinais e sintomas relacionados à suspeita do diagnóstico da enterocolite na população estudada, consta da tabela 6.

Tabela 6 – Frequência e características dos sintomas/sinais na suspeita diagnóstica nos episódios de enterocolite.

Sintomas/sinais	n	%
Número de sintomas		
1 a 3	216	93,5
4 ou mais	15	6,5
Tipos dos sintomas		
Febre	171	74,0
dor abdominal	154	66,7
Diarréia	104	45,0
Vômito	55	23,8
Distensão	24	10,4
Enterorragia	7	3,0
obstipação	1	0,4

Em relação ao acometimento dos segmentos intestinais no episódio de enterocolite, em 69,3% destes episódios foram acometidos até 2 segmentos. Em 70 episódios (30,7%) três ou mais segmentos foram acometidos.

A espessura da parede intestinal dos pacientes com enterocolite, variou de 3 a 19 mm, com média de 7,73 mm. Em 127 episódios de enterocolite, a espessura da parede intestinal variou entre 5,1 a 10,0 mm (55%). Discreto aumento da espessura intestinal ($>3 \leq 5$ mm) foi observado em 63 episódios (27,2%) e em 41 episódios (17,8%) a espessura da parede intestinal foi $>$ a 10 mm.

A taxa de óbito e a sobrevida foram estudadas considerando-se as variáveis: idade, sexo, tipo do câncer, estado nutricional ao diagnóstico, quimioterápicos utilizados, primeiro tratamento ou recidiva, tipo e número dos sintomas, número absoluto dos granulócitos, número dos segmentos intestinais envolvidos e espessura da parede intestinal ao ultrassom.

No que se refere aos sinais/sintomas apresentados pelos pacientes na suspeita de enterocolite, a presença de 4 ou mais sintomas esteve associada com maior taxa de óbito. 26,7% dos episódios em que o paciente apresentava-se com 4 ou mais sintomas, tiveram como evento final o óbito ($p = 0,0255$). Dentre os sintomas, a ocorrência da distensão abdominal esteve associada a maior taxa de óbito. Pacientes que apresentaram distensão abdominal na suspeita de enterocolite tiveram 29,2% de mortalidade, sendo que nos pacientes

sem este sintoma a taxa de óbito foi de 9,7% ($p = 0,0018$) – gráfico 1. A tabela 7 mostra a distribuição dos sinais/sintomas ao diagnóstico e o impacto na sobrevida, quando analisados separadamente.

Tabela 7 – Estudo da associação entre os sinais e sintomas ao diagnóstico de enterocolite quanto à taxa de óbito e sobrevida dos pacientes do estudo.

Variáveis estudadas	N	Óbito	Taxa de óbito	<i>p</i>
Número de sintomas				<i>0,0255</i>
1 a 3	216	23	10,6	
4 ou mais	15	4	26,7	
Dor abdominal				<i>0,7846</i>
Sim	154	17	11,0	
Não	77	10	13,0	
Febre				<i>0,7923</i>
Sim	171	20	11,7	
Não	60	7	11,7	
Vômito				<i>0,1231</i>
Sim	55	10	18,2	
Não	176	17	9,7	
Diarréia				<i>0,6960</i>
Sim	104	13	12,5	
Não	127	14	11,0	
Obstipação Intestinal				<i>0,6323</i>
Sim	1	0	0,0	
Não	230	27	11,7	
Distensão				<i>0,0018</i>
Sim	24	7	29,2	
Não	187	20	9,7	
Enterorragia				<i>0,3711</i>
Sim	7	0	0,0	
Não	224	27	12,1	

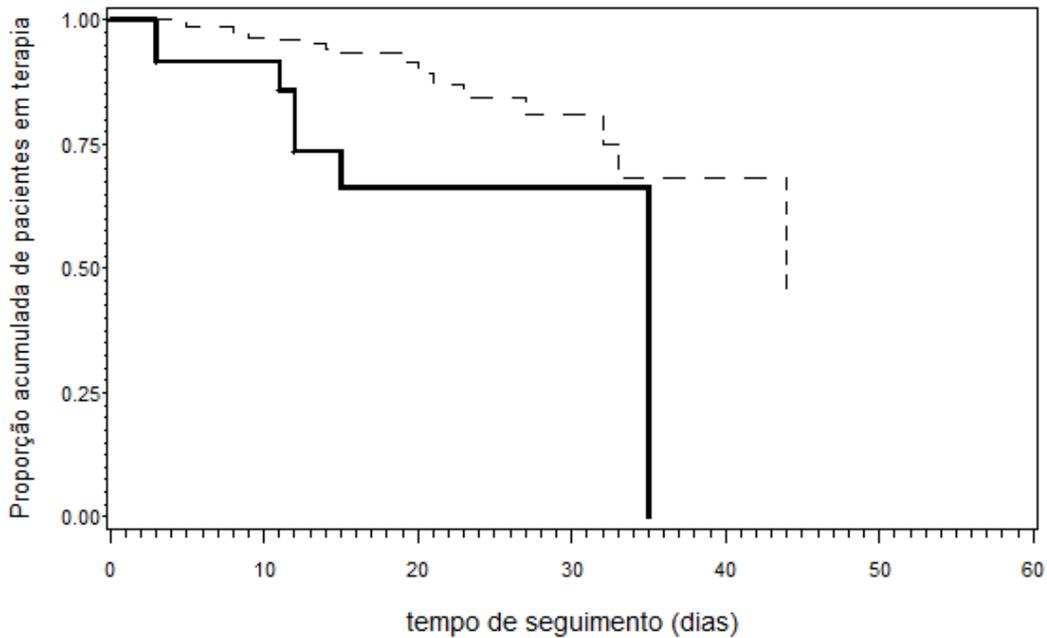


Gráfico 1. Curva de sobrevida dos pacientes em terapia para enterocolite de acordo com a presença de distensão abdominal (linha contínua) ou não (linha tracejada).

Nos episódios de enterocolite, o maior número de óbitos foi maior no grupo de pacientes com idade entre 120 e 240 meses (15,5%), grupo este de maior representatividade na amostra. Não houve diferença significativa na sobrevida ($p > 0,9858$) com as faixas etárias estudadas. A análise de sobrevida também não mostrou diferença significativa com o momento de terapia ($p = 0,4680$), estado nutricional ao diagnóstico da doença oncológica ($p = 0,9280$), sexo ($p = 0,9980$) e número de granulócitos ($p = 0,9875$). Dados da associação do número de óbitos e idade, sexo, granulócitos e momento da terapia constam da tabela 8.

Tabela 8 - Associação entre a taxa de óbito e sobrevida em relação às variáveis clínicas do estudo.

Variáveis do estudo	Óbito não	Óbito sim	Taxa de óbito	<i>p</i>
Idade em meses				<i>0,9858</i>
≤ 12 meses	7	2	22,2	
> 12 ≤ 60 meses	43	4	8,5	
> 60 ≤ 120 meses	62	5	7,5	
> 120 ≤ 240 meses	87	16	15,5	
> 240 meses	5	0	0,0	
Estado nutricional ao diagnóstico do câncer				<i>0,928</i>
Eutrófico	155	23	12,3	
desnutrição moderada	9	0	0	
desnutrição grave	1	0	0	
Sexo				
Masculino	106	12	10,2	
Feminino	98	15	13,3	
granulócitos/mm³				<i>0,9875</i>
≤ 200	169	23	12,0	
> 201 ≤ 500	8	1	11,1	
> 500	27	3	10,0	
Momento de terapia				<i>0,4680</i>
Primeira Terapia	172	24	12,2	
Segunda terapia ou mais	32	3	8,6	

Na análise dos óbitos por enterocolite, de acordo com os diferentes tipos de câncer da população do estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre as patologias de base ($p = 0,9545$). As taxas de óbito de acordo com os diversos tipos de câncer dos pacientes envolvidos no estudo, constam da tabela 9.

Tabela 9 – Estudo da associação entre a taxa de óbito e sobrevida, segundo o tipo do câncer da população de estudo.

	Óbito não	Óbito sim	Taxa de óbito	P
Tipo de câncer				<i>0,9545</i>
leucemia linfóide aguda	46	4	8,0	
leucemia mielóide aguda	57	9	13,6	
linfoma não Hodgkin	19	2	9,5	
Sarcoma de partes moles	18	1	5,3	
Osteossarcoma	12	6	33,3	
S.Ewing/PNET	15	2	11,8	
Doença de Hodgkin	6	0	0,0	
Tumor de SNC	10	1	9,1	
outros (Wilms, TCG, Mesotelioma)	14	2	12,5	
Neuroblastoma	7	0	0,0	

Quanto à análise do quimioterápico utilizado previamente ao episódio de enterocolite e sobrevida, somente a utilização do medicamento citarabina apresentou diferença estatística significativa ($p = 0,0261$) – gráfico 2. Não houve significância estatística quando analisado o número ou as combinações dos quimioterápicos utilizados anteriormente ao episódio de enterocolite. Na tabela 10 estão discriminados os quimioterápicos utilizados antes do episódio de enterocolite, isolados ou em combinação.

Tabela 10 – Estudo da associação entre taxa de óbito e sobrevida de acordo com os quimioterápicos utilizados previamente ao episódio de enterocolite.

	Óbito Não	Óbito sim	Taxa de óbito	P
Nº. de quimioterápicos				<i>0,7627</i>
Até 2	60	10	14,3	
3 ou 4	128	16	11,1	
5 ou mais	16	1	5,9	
Combinação de Quimioterápicos				<i>0,1483</i>
Citarabina, Daunorrubicina e Etoposide	24	6	20,0	
Ifosfamida, Daunorrubicina, Etoposide e Vincristina	17	3	15,0	
Corticóide, Daunorrubicina e Vincristina	14	3	17,6	
Ifosfamida, Carboplatina e Etoposide	13	1	7,1	
Ifosfamida e Etoposide	10	2	16,7	
Outras combinações	126	12	8,7	
ARA C				<i>0,0261</i>
Sim	121	19	13,6	
não	83	8	8,8	

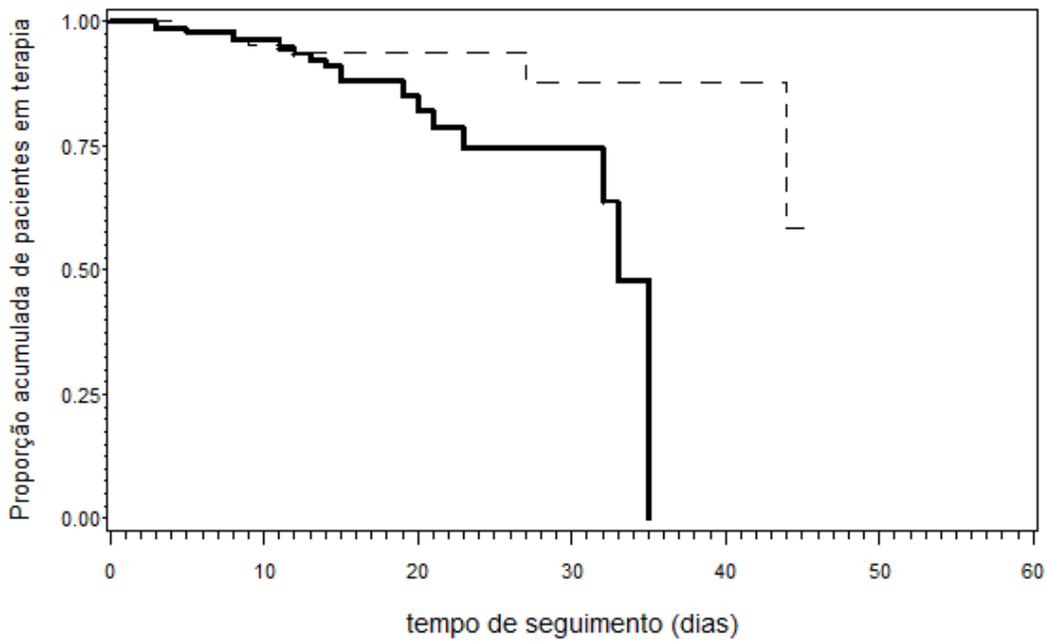


Gráfico 2. Curva de sobrevida dos pacientes em terapia para enterocolite de acordo com o uso de citarabina (linha contínua) ou não (linha tracejada).

Na análise dos achados ultrassonográficos, relacionados à óbito e sobrevida, não houve diferença estatística significativa em relação à espessura da parede intestinal ($p = 0,7214$) e número de segmentos intestinais ($p = 0,1579$) envolvidos no episódio de enterocolite, embora a maior taxa de óbitos tenha ocorrido em pacientes com espessura da parede intestinal > 10 mm. Dados da taxa de óbito e sobrevida de acordo com o número de segmentos intestinais envolvidos e a espessura intestinal encontrada no exame ultrassonográfico abdominal, constam da tabela 11.

Tabela 11 – Dados da associação entre taxa de óbito e sobrevida, relacionados com o número de segmentos intestinais envolvidos e espessura da parede intestinal ao exame ultrassonográfico.

Achados ultrassonográficos	Óbito não	Óbito sim	Taxa de óbito	<i>p</i>
Número de segmentos envolvidos				<i>0,1579</i>
não referido	3	0		
até 2	136	22	13,9	
3 ou mais	65	5	7,1	
Espessura da parede intestinal				<i>0,7214</i>
3 a 5,0 mm	56	7	11,9	
5,1 a 10 mm	115	12	9,4	
acima de 10,1 mm	33	8	19,5	

Através do modelo de riscos proporcionais de COX, foram analisadas as variáveis que apresentaram valor de *p* inferior a 0,20, considerando-se assim todas as variáveis que em associação com outras, poderiam representar risco ou fator de proteção. A utilização do quimioterápico Citarabina aumentou em 3,22 vezes a chance de óbito, enquanto a presença de distensão abdominal também elevou esta chance de óbito em 3,21 vezes. Na tabela 12 estão discriminadas estas variáveis e seus respectivos intervalos de confiança.

Tabela 12 - Análise de risco de acordo com variáveis do estudo presentes no episódio de enterocolite com *p* menor que 0,20.

Variável	Valor-p	HZ (IC 95%)
Citarabina	<i>0,0195</i>	3,22 (1,21 a 8,60)
Número de Sintomas > 4	<i>0,0255</i>	1,69 (0,47 a 6,07)
Vômito	<i>0,0618</i>	2,56 (0,96 a 6,85)
Distensão	<i>0,0118</i>	3,21 (1,30 a 7,98)

5 – DISCUSSÃO

Recente publicação sobre enterocolite com pacientes oncológicos, exclusivamente na faixa etária pediátrica (McCARVILLE, 2005), mostrou a ocorrência da enterocolite em 5,9% neste grupo de crianças. Numa população de 1306 pacientes oncológicos admitidos entre 1990 e 2001 no St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, TN) foram registrados 78 pacientes com enterocolite, com dois óbitos. No presente estudo, de um total de 1159 pacientes admitidos entre janeiro de 2003 a dezembro de 2007 no Centro Infantil Boldrini, foram registrados 188 pacientes que somaram 231 episódios de enterocolite (16,5%) e taxa de óbito de 11,7%.

No estudo publicado por McCarville (McCARVILLE, 2005), os pacientes com idade superior a 16 anos (13,6%) tiveram maior risco para o desenvolvimento de tiflíte ($p = 0,03$) e pior resposta à terapia ($p = 0,04$); já no presente estudo, onde foram incluídos pacientes até 25 anos, a porcentagem de pacientes ≥ 16 anos com enterocolite, correspondeu a 17,5%, não havendo diferença estatística significativa para a ocorrência do óbito, quando comparada com as demais faixas etárias estratificadas. O estado nutricional dos pacientes em nosso estudo, ao diagnóstico da doença oncológica, não pode ser considerado fator de maior incidência de enterocolites, uma vez que somente 5,2% eram desnutridos.

Os cânceres da linhagem hematopoética, representados por leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda e linfomas não Hodgkin, foram os tipos de tumores mais frequentemente relacionados à ocorrência da enterocolite nos pacientes em tratamento oncológico durante o estudo (60%), com destaque para a leucemia mielóide aguda (26,6% dos pacientes). Estes achados são semelhantes ao estudo de McCarville e cols, que registraram a ocorrência de 56% de neoplasias hematopoéticas em 47 pacientes pediátricos com enterocolite. Katz e colaboradores (KATZ, 1990) em estudo de necrópsia registraram 89% de pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Mielóide Aguda com enterocolite durante a terapia oncológica e Baerg e colaboradores (BAERG, 1999) registraram na sua casuística de pacientes pediátricos com enterocolite, 73% como portadores de leucemia linfóide ou mielóide aguda.

A agressividade da quimioterapia no tratamento da leucemia mielóide aguda com ênfase para o uso da citarabina, se associa a prolongados períodos de neutropenia grave, contribuindo para os episódios infecciosos, entre eles, a enterocolite. No presente estudo, a maior ocorrência dos episódios de enterocolite nos pacientes em terapia para neoplasia hematopoética, decorreu da utilização de poliquimioterapia na fase indutória, principalmente pelo uso da citarabina ($p < 0,0261$). Tal quimioterápico também foi o mais previamente utilizado nos episódios de enterocolite conforme observado em pacientes adultos (GORSCHLUTTER, 2005; WADE, 1991) e pediátricos (McCARVILLE, 2005; BAERG, 1999).

A presença de 4 ou mais sintomas ao diagnóstico da enterocolite teve significado na sobrevida dos pacientes com enterocolite no presente estudo ($p = 0,0255$), resultado este não mencionado na literatura pesquisada. Dentre os principais sinais e sintomas ocorridos, a febre, dor abdominal e diarreia ocorreram, respectivamente, em 74%, 66,7% e 45% dos episódios. A dor abdominal foi o principal sintoma relacionado à enterocolite, também evidenciada em outros estudos (McCARVILLE, 2005; BAERG, 1999). A ocorrência de diarreia e febre possui outras frequências em diferentes relatos (McCARVILLE, 2005 em crianças e GORSCHLUTTER, 2002 em adultos). Embora pouco freqüente em nossa casuística (10% dos casos), a ocorrência de distensão abdominal foi fator de mau prognóstico ($p < 0,018$), elevando em até três vezes a chance de óbito. A distensão abdominal está associada com maior morbidade por representar, muitas vezes, quadro de peritonite ou obstrução intestinal no paciente com enterocolite.

Quanto à espessura da parede intestinal para a confirmação de enterocolite, existem variações na definição da anormalidade da medida da espessura da parede intestinal. Teefey e colaboradores (TEEFY, 1987) consideraram a espessura da parede intestinal maior que 3 mm estudando pacientes adultos neutropênicos com enterocolite, com idade entre 22 a 55 anos. Gorschluter et al (GORSCHLUTER, 2002) e Davila et al (DAVILA, 2006) consideraram em pacientes adultos, a espessura anormal como àquela maior que 4 mm. Em

pacientes exclusivamente pediátricos, McCarville e colaboradores (McCARVILLE, 2005) avaliaram retrospectivamente 83 pacientes com câncer e com diagnóstico de enterocolite, considerando como anormal a espessura da parede intestinal superior a 3 mm. No presente estudo, o critério utilizado, considerando a espessura da parede intestinal anormal ≥ 3 mm, parece ser o adequado para crianças e adolescentes com câncer. A categorização da espessura da parede intestinal entre 3 a 5,0 mm, 5,1 a 10 mm e acima de 10,1 mm realizada no então estudo, não revelou diferença estatística significativa entre elas, embora a taxa de óbito tenha sido maior no grupo de pacientes com enterocolites com espessura de parede intestinal maior que 10,1 mm.

O número de segmentos intestinais envolvidos durante o episódio de enterocolite, não demonstrou diferença estatística significativa entre as categorias pré-estabelecidas, não sendo encontrados estudos equiparáveis na literatura consultada.

Embora a maior ocorrência dos episódios de enterocolite foi registrada em pacientes granulocitopênicos (87% dos episódios), a intensidade da granulocitopenia ao diagnóstico, estratificada em nosso estudo como ≤ 200 , $> 200 \leq 500$ e superior a 500 granulócitos/mm³, também não mostrou diferença estatística significativa em relação à sobrevida. Esta estratificação não foi relatada na literatura (BAERG, 1999; McCARVILLE, 2005).

Embora retrospectivo, o presente estudo estabeleceu a importância dos achados clínicos e ultrassonográficos na avaliação diagnóstica e prognóstica para os pacientes em terapia oncológica e com enterocolite.

6 - CONCLUSÕES

1. A presença de 4 ou mais sintomas ($p = 0,0255$), a presença de distensão abdominal ao diagnóstico de enterocolite ($p = 0,018$) e uso prévio de citarabina ($p = 0,0261$) estiveram associados a maior risco de óbito, com aumento da chance de ocorrência deste evento em até 3 vezes nas últimas duas situações.
2. As demais variáveis não apresentaram diferença estatística significativa para a ocorrência do óbito, embora a espessura da parede intestinal maior que 10 mm tenha sido associada com maior taxa de óbito.

***7 – REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

1. Alioglu B, Avci Z, Ozcay F, Arda S, Ozbek N. Neutropenic enterocolitis in children with acute leukemia or aplastic anemia. *Int J Hematol.* 2007 Nov; 86(4):364-8.
2. Allison PD. *Survival Analysis using the SAS System. A Practical Guide.* Cary, NC. SAS Institute Inc., 1995. 292pp
3. Amromin GD, Solomon RD. Necrotizing enteropathy: a complication of treated leukemia or lymphoma patients. *JAMA.* 1962 Oct;182:23-9.
4. Baerg J, Murphy JJ, Anderson R, Magee JF. Neutropenic enteropathy: a 10-year review. *J Pediatr Surg.* 1999 Jul;34(7):1068-71.
5. Bavaro MF. Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Aug; 4(4):297-301.
6. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. National Cancer Institute. [Acesso em dezembro/2008] Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005.
7. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescamorna E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. Neutropenic Enterocolitis in Patients With Acute Leukemia: Prognostic Significance of Bowel Wall Thickening Detected by Ultrasonography. *J Clin Oncol.* 2001, 19 (3): 756-61.
8. Crist WM. Principles of treatment. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. p.1537-41.

9. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ et al. Quimioterapia de enfermedades neoplásicas. In: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapêutica. 11^a Ed. México: Mc Graw Hill, 2007. p. 1315-89.
10. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jan; 22(1): 44-7.
11. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, Braden B. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(9):1397-1402.
12. Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis, and neutropenic colitis. *Surg Clin North Am*. 1993 Oct; 73(5):993-1016.
13. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood Cancer Survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002, October 15; 95 (8):1765-1772.
14. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EUROCORE WORKING GROUP. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCORE WORKING GROUP STUDY. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23 (16):3742-51.
15. Gorschluter M, Marklein G, Hofling D, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C. et al. A. abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol*. 2002 May; 117(2):351-8.
16. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Shepke M et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005 Feb; 75:1-13.

17. Gonzalez-Crussi F, Hsueh W. Experimental model of ischemic bowel necrosis: the role of platelet activating factor and endotoxin. *Am J Pathol.* 1983 Jul; 112(1):127-35.
18. Gutstein HB, Akil H. Analgésicos Opióides. In: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. Bruton L, Lazo JS, Parker KL. 11^a Ed. Rio de Janeiro. McGraw Hill. 2006. p.500-01.
19. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. p.37.
20. Instituto Nacional do Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. INCA, 2008.
21. Isselbacher KJ, Podolsky DK. Principles of Internal Medicine. Harrison's. Disorders of the Gastrointestinal System. Part Eleven, Section 1. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2001; 1631.
22. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer.* 1990; 65:1041-47.
23. Li J, Pollack LA, Thompson TD, Miller JW, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics.* 2008 Jun; 121(6):e1470-7.
24. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):416-32.

25. McCarville MB, Adelman CS, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer*. 2005 Jul; 104: 380-7.
26. Ministério da Saúde, Datasus. [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [Citados em: 2008 Jul 20]. Informações em saúde; [1 tela]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359a1B379C6D0E0F359G23H0I1Jd6L26MON&VInclude=../site/infsaude.php&VObj=http://tabet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/pop>.
27. Ojala AE, Lanning FP, Lanning BM. Abdominal ultrasound findings during and after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Oct; 29(4):266-71.
28. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993 May; 328(18):1323-32.
29. Prolla JC, Kirsner JB. The gastrointestinal lesions and complications of the leukemias. *Ann Intern Med*. 1964 Dec;61:1084-103.
30. Sbragia Neto L, Oliveira-Filho AG, Epelman S, Koeller HF, Bustorff-Silva JM, Brandalise SR. Selective surgical indication in the management of neutropenic children presenting with acute abdomen. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Sep; 17(6):483-7.
31. Sigulem DM, Devicenzi MU, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J Pediatr (Rio J)* 2000, 76 (supl 3): S275-284.

32. Steliarova-Foucher E., Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B. et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiology study. *Lancet*. 2004 Dec;364(9451):2097-105.
33. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull* 1996; 52:682-703.
34. Teefey SA, Montana MA, Goldfogel GA, Shuman WP. Sonographic diagnosis of neutropenic typhlitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Oct;149(4):731-3.
35. Wade DS, Nava HR. Neutropenic Enterocolitis. *Clinical Diagnosis and Treatment. Cancer*. 1992 Jan; 69 (1):18-23.
36. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton E. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970 Jun; 109(2):341-50.
37. Walsh TJ, Gonzalez C, Roilides E, et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack GD. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.1269-329.
38. World Health Organization. *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva: WHO; 2000.

8 – APÊNDICE

Apêndice 1 - Ficha para coleta de dados.

Registro do paciente	iniciais	sexo	Idade	Tumor	Drogas	Sintomas prévios	Espessura USG e/ou CT	Tto com Cirurgia	Tempo de Tratamento (dias)	Morte pela colite (S/N)	Sépsis