



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Suporte de terapia intensiva no paciente oncológico****Intensive care therapy for cancer patients***Roberto Sapolnik\*****Resumo**

**Objetivo:** O artigo faz uma revisão dos principais aspectos da apresentação clínica e do tratamento da criança com câncer internada em unidade de terapia intensiva.

**Fontes dos dados:** Foi realizada revisão da literatura, utilizando banco de dados do Medline com os seguintes termos: criança, câncer, oncológico, terapia intensiva, complicações. Foram selecionados artigos de 1970 a 2003. Também foram utilizadas informações dos livros textos de referência em oncologia geral e pediátrica.

**Síntese dos dados:** Quase todos os sistemas orgânicos podem ser afetados pela doença oncológica ou pelo tratamento utilizado. As principais complicações são infecciosas, hematológicas e distúrbios eletrolíticos/metabólicos. Os recursos da terapia intensiva podem ser necessários para correção das diversas funções orgânicas (cardiovascular, respiratório, renal, gastrointestinal e neurológico). O suporte nutricional, assim como o apoio emocional e o controle da dor são também fundamentais para a recuperação da criança. Os profissionais devem estar atentos para a possibilidade de interrupção da terapêutica empregada, quando o prognóstico estiver definido.

**Conclusão:** Diversos estudos têm demonstrado que a utilização dos recursos da terapia intensiva na criança com câncer não são em vão, com diminuição da mortalidade e aumento da qualidade de vida a médio e longo prazo destes pacientes.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S231-S242: Câncer, crianças, terapia intensiva, complicações, infecção, disfunção orgânica.*

**Abstract**

**Objectives:** To review the most important aspects of the clinical presentation and treatment of children with cancer in intensive care units.

**Sources of data:** Medline (1970 to 2003); search terms: children, cancer, oncology, intensive care, complications. General and pediatric oncology textbooks.

**Summary of the findings:** Practically all organs may be affected by cancer or by its treatment. The main complications include infections, hematological problems and electrolyte/ metabolic disturbances. Intensive care therapy is necessary to correct organic dysfunctions (cardiovascular, respiratory, renal, gastrointestinal, and neurologic). Nutritional and emotional support, as well as pain control are fundamental aspects for recovery in children. The intensivist should be alert to interrupt intensive care measures if required.

**Conclusion:** Many studies show that the use of intensive care therapy in children with cancer is not futile, with a reduction in mortality and improvement in the quality of life of these children in the medium and long terms.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S231-S242: Cancer, children, intensive care, complication, infection, organic dysfunction.*

**Introdução**

As doenças neoplásicas são a segunda causa de morte entre crianças de 1 a 15 anos, na maioria das populações mundiais, sendo superadas apenas pelos traumatismos decorrentes dos acidentes<sup>1</sup>. Na infância, as leucemias são os tipos mais frequentes de câncer, seguidos em ordem decres-

cente de frequência pelos tumores cerebrais, os linfomas, os sarcomas e os tumores de origem ectodérmica. Enormes avanços ocorreram no tratamento das neoplasias nos últimos vinte anos, principalmente devido às novas drogas quimioterápicas, à radioterapia e aos transplantes de medula óssea. No entanto, essas novas terapias podem provocar uma série de efeitos colaterais, comprometendo quase todas as funções orgânicas. A própria neoplasia pode ocasionar complicações clínicas com risco imediato de vida,

---

\* Coordenador da UTI pediátrica do Hospital São Rafael. Diarista da UTI pediátrica do Hospital Aliança, Salvador, BA. Presidente do Dep. de Pediatria da Sociedade de Terapia Intensiva da Bahia (SOTIBA), AMIB.

como na síndrome de lise tumoral espontânea, ou devido à compressão tumoral, causando insuficiência respiratória, renal ou obstrução intestinal. Frequentemente, o suporte da terapia intensiva pediátrica é necessário para estas crianças, e graças a este suporte, muitos pacientes têm conseguido superar a fase mais aguda da doença<sup>2</sup>. Ventilação mecânica, antibioticoterapia de largo espectro, diálise peritoneal e hemodiálise, e uma série de outros recursos sofisticados de tratamento podem ser utilizados para o restabelecimento da função normal do organismo. Os recursos da terapia intensiva podem também ser utilizados para a realização de procedimentos que necessitem de sedação e analgesia com monitorização cardiorrespiratória contínua. Mesmo nas crianças que não têm mais possibilidade de cura, às vezes o suporte da UTI é necessário para o alívio de sintomas imediatos e a melhora da qualidade de vida<sup>3</sup>.

Abordaremos a seguir as principais situações clínicas e aspectos da terapia intensiva que podem ser utilizados na criança com câncer. Os assuntos foram divididos em tópicos, mas é fundamental uma abordagem integrada da criança com doença oncológica internada na UTI, através de tratamento medicamentoso, cuidados de enfermagem, fisioterapia, nutrição, assim como suporte psicológico e emocional para o paciente e os seus familiares.

### Imunidade e infecção

Dentre as indicações de terapia intensiva na criança com câncer, as complicações infecciosas, desde quadros localizados, assim como disseminação com sepse e choque séptico, são motivos frequentes de admissão. Além disso, infecção é a principal causa de morte nas crianças que não falecem da própria doença oncológica<sup>2</sup>. Uma série de fatores aumentam a suscetibilidade do paciente oncológico<sup>4</sup>. A infiltração da medula pelos linfomas e leucemias compromete a produção e função dos neutrófilos e linfócitos, afetando a imunidade celular e humoral. O risco infeccioso é grande quando o número de neutrófilos cai abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, e com menos de 100 células/mm<sup>3</sup> existe um risco eminente de bacteremia e sepse. As drogas quimioterápicas e a corticoterapia também deprimem a produção medular. Além disso, esses medicamentos lesam a integridade do tegumento, do trato respiratório e gastrointestinal, facilitando a penetração de microrganismos no hospedeiro. Somam-se a esses fatores o uso de procedimentos invasivos, como sondas, cateteres e punções, nutrição parenteral prolongada, comprometendo mais ainda a integridade das barreiras mecânicas do organismo.

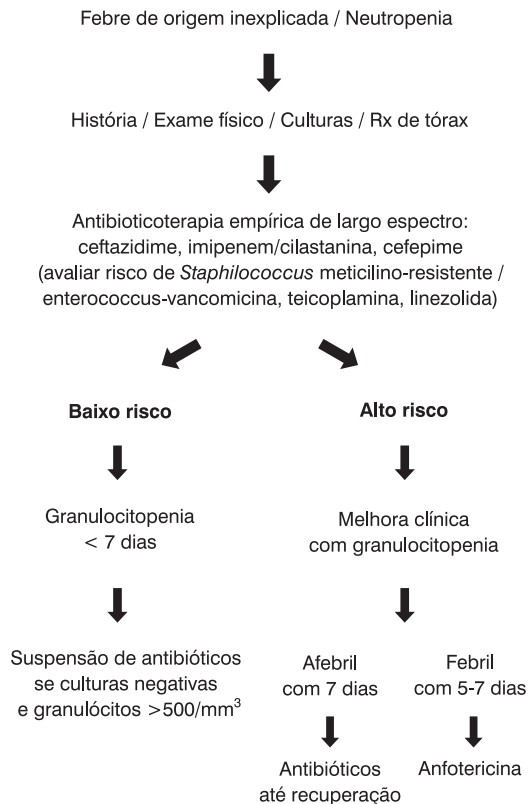
Diferentes bactérias, fungos, vírus e parasitas são responsáveis pelos quadros infecciosos<sup>5</sup>. Na primeira semana de agranulocitose, são mais comuns as bactérias aeróbicas gram-positivas e negativas (*Staphylococcus aureus* e *epidermidis*, *Streptococcus*, enterococos, enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*). A partir da segunda e terceira semana, tornam-se mais frequentes os fungos, principalmente as espécies de *Candida* (*albicans*, *tropicalis*, *parap-*

*silosis*, *Kruseii*) e os parasitas como o *Pneumocystis Carinii*. As infecções por vírus (herpes, citomegalovírus, sincicial respiratório, adenovírus varicela-zoster) estão relacionados com a queda da imunidade celular e a transfusão de hemoderivados. As micobactérias são menos frequentes em crianças, e são poucos os casos descritos na literatura<sup>6</sup>.

O diagnóstico de infecção pode ser difícil no paciente oncológico, não só pela diversidade de agentes microbianos, como também pelas peculiaridades da apresentação clínica. Devido à agranulocitose, a infecção pode estabelecer-se sem formação de foco aparente, como as pneumonias sem tradução radiológica ou os abscessos sem sinais flogísticos<sup>7</sup>. Além disso, o leucograma é pouco específico, devido às alterações decorrentes da doença e da quimioterapia. A presença de febre pode ser o único indicativo de infecção, e mesmo assim o processo febril pode ser causado por medicamentos, pela presença de cateteres ou pelo próprio câncer. A realização sistemática de culturas é de fundamental importância para o estabelecimento do agente etiológico, assim como a realização de sorologias e de métodos indiretos de diagnóstico (Proteína C polimerase - PCR). A especificidade das proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, é baixa. Novas provas, como a elevação da concentração sanguínea das interleucinas 1 e 6, têm demonstrado boa correlação com presença de infecção, mas ainda são utilizadas apenas em pesquisas<sup>8</sup>.

A antibioticoterapia de largo espectro deve ser prontamente iniciada, e novos esquemas antimicrobianos foram recentemente propostos para o tratamento do paciente neutropênico febril mesmo sem a identificação do agente infeccioso. 10% a 20% dos pacientes com febre podem apresentar bacteremia, causadas principalmente pelos gram-positivos (*S. epidermidis*, *Streptococcus*, *Enterococcus*) e pelos aeróbios gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*)<sup>9</sup>. A Figura 1 mostra o novo protocolo da Academia Americana de Oncologia para antibioticoterapia no paciente neutropênico febril<sup>10</sup>, mas cada caso deve ser individualizado, analisando-se os agentes mais prováveis e respeitando o perfil de sensibilidade e resistência de cada instituição e comunidade.

O paciente de baixo risco pode ser tratado ambulatorialmente com monoterapia, utilizando uma cefalosporina de terceira geração (ceftazidime ou cefepime) ou carbapenêmicos (imipenem-cilastatina, meropenem, azactam) (Tabela 1). Apesar de alguns estudos demonstrarem baixa toxicidade das quinolonas em crianças, não existe ainda uma recomendação para antibioticoterapia com monoterapia oral em pacientes pediátricos<sup>12</sup>. O esquema de duas drogas pela adição de um aminoglicosídeo pode ser justificado pelas características da flora local, menor indução de produtoras de beta-lactamase, e a ação antipseudomonas. Essas associações não estabelecem cobertura para alguns gram-positivos, como o *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus meticili-*



**Figura 1** - Algoritmo para o tratamento inicial da criança neutropênica febril sem foco evidente. Modificado de Pizzo, A.P.<sup>4</sup>

no-resistente e o *Enterococcus faecalis*, sendo necessário a adição de vancomicina ou teicoplanina.

Normalmente, o paciente oncológico que é internado na UTI com infecção não respondeu à terapêutica inicial e apresenta sinais de disseminação do agente infeccioso. A criança que está respondendo adequadamente à terapia deve demonstrar sinais de melhora em 48 horas. As principais causas de falha da antibioticoterapia inicial são infecção não bacteriana (vírus, fungos, parasitas), bactéria resistente ao esquema inicial ou de resposta lenta, surgimento de nova infecção, nível sérico inadequado, infecção em região avascular (sonda e cateteres) ou abscessos<sup>10</sup>. O paciente deve ser reavaliado, inclusive com realização de novas culturas, exames de imagem (raio X, ultra-sonografia, tomografias), verificação de sondas e cateteres e, caso ocorra piora clínica, o esquema antimicrobiano deve ser modificado e ampliado. Deve-se avaliar a possibilidade de infecção por *Staphylococcus* meticilino-resistente (infecção de cateteres, celulites), *Pneumococcus* penicilino/cefalosporina-resistente e *Enterococcus faecalis* sensíveis apenas à vancomicina. Gram-negativos produtores de beta-lactamase podem necessitar da adição de tobramicina e piperacilina, ticarcilina, ciprofloxacina e polimixina B. As novas drogas

anti-*Staphylococcus*, como a linezolida, não estão liberadas para o uso em oncologia pelo FDA (*Food and Drug Administration* - EUA) devido ao risco de mielossupressão<sup>13</sup>. A teicoplanina não apresenta vantagens definidas sobre a vancomicina<sup>14</sup>. Se o paciente persiste com sinais de infecção e piora clínica após 5 dias, deve-se avaliar a introdução de um antifúngico. Em casos graves, pode-se iniciar a terapêutica em até 48 horas da introdução do novo esquema antimicrobiano. A anfotericina é a droga de escolha<sup>15</sup>. A apresentação lipossomal deve ser restrita aos casos de insuficiência renal. Em instituições com fungos sensíveis aos iconazoles (fluconazole) e em infecções localizadas (cistite fúngica), esse medicamento pode ser utilizado<sup>16</sup>. A aspergilose responde apenas à anfotericina. Na falha terapêutica à adição de vancomicina, droga contra produtores de beta-lactamase e associação de antifúngico, agentes menos comuns devem ser investigados como bactérias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterias* típicas e atípicas, *Legionella*), assim como infecção por vírus e parasitas (*Pneumocistis carinii*).

**Tabela 1** - Fatores de baixo risco de infecção grave em pacientes com neutropenia<sup>11</sup>

Contagem de neutrófilos >100 cels./mm <sup>3</sup>
Contagem de monócitos >100 cels./mm <sup>3</sup>
Rx de tórax normal
Função hepática e renal normais
Neutropenia < 7 dias
Resolução da neutropenia < 10 dias
Ausência de infecção de cateter
Evidência de recuperação da medula
Remissão da doença oncológica
Temperatura < 39 °C
Sem alteração neurológica
Bom estado geral
Ausência de dor abdominal
Ausência de comorbidades: choque, hipóxia, pneumonia ou infecção invasiva, vômitos e diarreia

Nas infecções com foco definido, a antibioticoterapia pode ser melhor equacionada<sup>4</sup>. Infecções relacionadas aos cateteres são freqüentemente causadas pelos gram-positivos, principalmente o *Staphylococcus* coagulase-negativo (*S. epidermidis*), muitas vezes meticilino-resistente, devido às internações freqüentes e à aquisição de germes intra-hospitalares. Nas pneumonias estão envolvidas, além das bactérias comunitárias (pneumococos, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), agentes intra-hospitalares, como as *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*, e os comensais, como o *P. carinni*. Também os vírus respiratórios (*Influenzae*, sarsíncial respiratório) podem causar pneumonias graves. Nas vias aéreas superiores (ouvido, nariz, garganta) podem ocorrer otites e sinusites causadas

por germes pouco usuais, como a *P. aeruginosa* e o *S. aureus*, ou mesmo por fungos e vírus (*Herpes virus*). As infecções do trato gastrointestinal (mucosites, colites, abscesso perirretal) são usualmente causadas por gram-negativos, anaeróbios e *Enterococcus faecalis*. As hepatites podem ser causadas por vírus (CMV, vírus B, C, não-A não-B), mas também por fungos e parasitas (giardíase, estrombilídeos). O sistema nervoso central pode ser acometido por agentes bacterianos comunitários (*pneumococcus*, *meningococcus*), por disseminação hematogênica ou devido à presença de cateteres de derivação liquórica, nos casos de tumores intracranianos. Também os vírus podem causar quadros graves de meningites e encefalites. As infecções do

trato urinário são relacionadas à presença de cateter vesical ou à obstrução mecânica tumoral, e são usualmente causadas por gram-negativos, *Staphylococcus* e às vezes por fungos. As infecções cutâneas (celulites e abscessos) são usualmente causados pelo *Staphylococcus* e gram-negativos. A presença de cateteres pode ocasionar quadros de endocardite causadas por bactérias gram-positivas ou negativas.

A Tabela 2 apresenta os antimicrobianos mais utilizados no paciente oncológico, com a dose máxima empregada<sup>4</sup>. Cada situação clínica deve ser avaliada separadamente, em função das características clínico-epidemiológicas e da resposta à terapêutica inicial.

**Tabela 2 - Antibioticoterapia comumente empregada em crianças com neoplasia\***

Classe	Agente	Espectro de ação	Dose
<b>Antibióticos</b>			
Cefalosporina 3ª geração	Ceftazidime, cefepime	Gram -, alguns gram +	100 mg/kg
Carbapenêmicos	Imipenem, carbapenem e anaeróbios	Gram -, gram +	50 mg/kg
Penicilinas modificadas	Piperacilina, azlocilina, mezlocilina	Gram - ( <i>P. aeruginosa</i> ), anaeróbios	300 mg/kg
Monobactâmicos	Azactam	Gram - ( <i>Pseudomonas</i> )	100-150 mg/kg
Glicopeptídeos	Vancomicina	Gram + ( <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> )	20-40 mg/kg
Classe	Espectro de ação		Dose
<b>Antifúngicos</b>			
Anfotericina B	<i>Candidas</i> (albicans, parapsilosis, kruseii), <i>Aspergillus</i> , <i>Criptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>		0,5-1,5 mg/kg
Azoles: Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole	<i>C. Albicans</i> <i>C. Albicans</i> , <i>Cryptococcus</i>		5-10 mg/kg 100-400 mg/dia
<b>Antivirais</b>			
Acyclovir	Herpes, Varicela zoster		250 mg/m <sup>2</sup>
Ganciclovir	Citomegalovírus, Herpes, Varicela		5 mg/kg
Foscarnet	Herpes, Varicela, Citomegalovírus resistentes à ganciclovir		60 mg/kg
Ribavirina	Sincicial respiratório		
<b>Antiparasitários</b>			
Anti- <i>P. Carinii</i>	Trimetropim-Sulfamethoxazole Pentamidine		20 mg/kg Trimetropim/ 100 mg/kg Sulfam. 4 mg/kg
<b>Anti-Helmínticos</b>			
Thiabendazole	<i>Strongiloides estercoralis</i>		50 mg/kg
Mebendazole	Ascaris, Enterobios		300 mg/dia
Anti- <i>Giardia</i>	Metronidazol		30-40 mg/kg/dia

Modificado de Pizzo, A.P.<sup>4</sup>

Mais recentemente, além do tratamento antimicrobiano, tem-se procurado melhorar a imunidade do paciente. A droga mais utilizada neste sentido é o fator estimulador de granulócitos<sup>17</sup>. A substância tem ação sobre as células precursoras da medula óssea, aumentando a população de granulócitos e neutrófilos. O problema seria a estimulação de células neoplásicas. A recomendação hoje da Academia Americana de Oncologia é utilizar o medicamento em leucopenias graves com risco de vida (sepse e choque séptico). O uso profilático para prevenção de granulocitopenia não se mostrou efetivo. Uma outra alternativa seria a transfusão de granulócitos, pouco disponível na maioria dos serviços e associado a uma série de reações adversas. O uso de imunoglobulinas teoricamente poderia ser útil, mas os resultados clínicos são controversos. O uso de corticoterapia, hemofiliação e plasmaferese não tem demonstrado diminuição da mortalidade<sup>18</sup>.

### Distúrbios da hemostasia sangüínea

Distúrbios hemorrágicos e tromboes são complicações freqüentes na criança com câncer<sup>19</sup>. Os sangramentos são mais freqüentes nas leucemias, sendo menos comuns nos tumores sólidos. Fenômenos trombóticos podem ser encontrados em até 50% dos pacientes em exames de autópsia. Ocorrem alterações em quase todas as etapas da coagulação, como alterações quantitativas (plaquetopenia) e qualitativas (von willebrand, uremia) das plaquetas; aumento dos fatores de coagulação V, VII, IX, XI e fibrinogênio; aumento dos produtos de degradação da fibrina devido à coagulopatia de consumo; diminuição dos fatores dependentes de vitamina K; aumento do complexo trombina-antitrombina; alteração da fibrinólise; e diminuição da produção hepática de anticoagulantes (antitrombina III, proteína C e S)<sup>20</sup>. Além disto, a presença de cateteres e complicações, como sepse e resposta inflamatória sistêmica, podem aumentar ainda mais o risco de tromboembolismo. A invasão tumoral também pode causar sangramentos localizados, às vezes de difícil controle, levando ao choque hipovolêmico devido à abundante perda sangüínea.

### Plaquetopenia

Vários fatores podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de plaquetopenia na criança com câncer, como a invasão da medula óssea, a quimioterapia, a radiação, a sepse e a coagulação intravascular disseminada<sup>21</sup>. A principal manifestação clínica é o sangramento das mucosas, petéquias, equimoses, epistaxis, sangramento gastrointestinal e urogenital. Usualmente, sangramento espontâneo não ocorre a menos que as plaquetas caiam abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>. Alguns estudos relatam níveis seguros de 5.000-10.000/mm<sup>3</sup> em pacientes com leucemia recebendo quimioterapia. A Tabela 3 apresenta as principais indicações de transfusão de plaquetas e os limiares utilizados em cada situação clínica.

**Tabela 3 -** Indicações de transfusão de plaquetas

Indicação da transfusão	Limiar
Sangramento mucocutâneo/ gastrointestinal	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Leucemias	
Indução da quimioterapia	> 20.000/mm <sup>3</sup>
Leucemia aguda	> 5.000-10.000/mm <sup>3</sup>
Profilaxia	
Assintomático	> 5.000/mm <sup>3</sup>
Cirurgia extensa	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Procedimento invasivo	
Pequeno porte	> 50.000/mm <sup>3</sup>
Grande porte	> 20.000/mm <sup>3</sup>

Modificado de DeSancho M.T., et al. <sup>22</sup>.

Plaquetas em número adequado, porém com alteração da função, pode ocorrer por desenvolvimento de doença de von willebrand em pacientes com leucemias, linfomas e tumores sólidos, como neuroblastomas, e está relacionado a uma reação auto-imune<sup>23</sup>. A manifestação clínica é semelhante à doença hereditária, com sangramentos de mucosas, gastrointestinal e de ferida cirúrgica. O paciente apresenta prolongamento do TTPA com tempo de sangramento normal. O tratamento é realizado com uso de desmopressina (DDAVP), transfusão do fator de von willebrand e uso de imunoglobulina. A uremia decorrente da insuficiência renal aguda ou crônica pode também ser causa de disfunção plaquetária e sangramentos, e o uso de diálise pode amenizar o quadro.

Apesar dos fatores de coagulação usualmente estarem com produção aumentada devido ao estímulo carcinogênico, os dependentes de vitamina K (II, V, IX e X) podem estar diminuídos devido à desnutrição, infiltração hepática, uso de anticoagulantes e antibioticoterapia. O tratamento é feito com a transfusão de plasma (10-15 ml/kg), vitamina K (5-10 mg) e crioprecipitado (1U/5kg), que é rico em fator de von willebrand, fibrinogênio, fibronactina e fator XIII<sup>24</sup>.

### Trombose

Os fenômenos trombóticos podem manifestar-se como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, púrpura trombótico e síndrome hemolítico-urêmica, e coagulação intravascular disseminada<sup>25</sup>. Além da produção de substâncias trombogênicas pela neoplasia, e da deficiência de fatores trombolíticos, várias drogas quimioterápicas, como a ciclofosfamida, a cisplatina, o 5-fluorouracil e a metotrexate aumentam o risco de tromboembolismo. Os locais mais acometidos são a região íleo-femural e o local de inserção dos cateteres centrais (veia cava superior, átrio direito)<sup>26</sup>. O diagnóstico é realizado com o uso de técnicas de imagem, principalmente a ultra-sonografia com doppler,

e avaliação laboratorial dos produtos da degradação da fibrina (D-dímeros). O tratamento baseia-se no uso da heparina venosa ou de baixo peso molecular. O uso de trombolíticos (estreptoquinase, uroquinase, ativador de plasminogênio) está associado a sangramento significativo, e, normalmente, deve ser evitado. Púrpura trombocitopênica e síndrome hemolítico-urêmica são raras, mas podem ocorrer nos linfomas, inclusive nos não-Hodgkin<sup>27</sup>. Caracterizam-se pela presença de anemia hemolítica, plaquetopenia, reticulocitose, elevação de desidrogenase láctica e esquisocitose no sangue periférico. O tratamento consiste na plasmaferese, imunoglobulinas, corticoterapia e até esplenectomia. A transfusão de plaquetas deve ser evitada, pelo aumento da formação de trombos. Coagulação intravascular disseminada pode ocorrer principalmente nas crianças com leucemias, e está associada à produção elevada de plasmina<sup>28</sup>. Caracteriza-se pela presença de sangramento generalizado e sinais de má perfusão orgânica. O tratamento consiste na transfusão de plaquetas e fibrinogênio. O uso de plasma para reposição de fatores de coagulação é controverso, devido à promoção de trombose. O uso do ácido transretinóico é utilizado nas leucemias promielocíticas. A heparina pode ser usada nos casos de comprometimento da perfusão orgânica (isquemia de membros, insuficiência renal).

### **Síndrome da veia cava superior**

A drenagem da veia cava superior pode estar comprometida, principalmente nos linfomas de região cervical e mediastino. As massas mediastinais podem também comprimir a traquéia e vias aéreas superiores, causando insuficiência respiratória<sup>29</sup>. O paciente apresenta edema de face com ingurgitamento venoso, e, às vezes, com manifestações neurológicas (torpor e convulsões). A radiografia de tórax mostra alargamento de mediastino e desvio de estruturas, principalmente da traquéia. O aumento da pressão hidrostática leva à formação de transudatos e derrames pleurais e de pericárdio, às vezes necessitando de drenagem e toracocentese. Quando o paciente apresenta dor cervical ou dorsal e sinais de déficit neurológico, há suspeita de compressão de medula óssea, e a descompressão deve ser imediata, para preservação da função neurológica. O tratamento é direcionado à doença oncológica. Nos casos dos linfomas, muitas vezes ocorre redução tumoral em 48 horas após o início da corticoterapia com prednisona. Se o quadro estiver associado à trombose importante de veia cava, a heparinização e até o uso de trombolíticos está indicado.

### **Hiperleucocitose**

Até 20% das crianças com leucemia de diagnóstico recente podem apresentar-se com contagem de leucócitos superior a 100.000/mm<sup>3</sup>. Essas crianças correm risco de síndrome de lise tumoral espontânea e complicações relacionadas à formação de agregados celulares na microcircu-

ção. O envolvimento pulmonar causa dispnéia, hioxemia e acidose<sup>30</sup>, e também ocorre diminuição da perfusão cerebral, causando graus variados de coma e hemorragia intracraniana. A abordagem envolve hiper-hidratação com duas a quatro vezes as necessidades hídricas basais. A transfusão de plaquetas e o uso de diuréticos devem ser evitados, pois aumentam a osmolaridade sangüínea. A exsangüineotransfusão ou plasmaferese está indicada quando os leucócitos ultrapassarem 100.000/mm<sup>3</sup> nas leucemias não linfocíticas (mieloblastos maiores), e acima de 200.000–300.000/mm<sup>3</sup> nas leucemias linfocíticas.

### **Distúrbios hidroeletrólíticos**

As crianças com câncer frequentemente apresentam distúrbios da homeostase da água e dos eletrólitos<sup>31</sup>. O acúmulo de líquidos normalmente está associado à insuficiência cardíaca (cardiotoxicidade dos quimioterápicos), desnutrição e hipoalbuminemia, e insuficiência renal. A conduta pode basear-se na utilização de cardiotônicos, diuréticos, transfusão de albumina e até métodos dialíticos de substituição renal, em função do mecanismo fisiopatológico envolvido. A seguir apresentamos as principais alterações eletrolíticas encontradas na criança com doença neoplásica.

#### *Hiponatremia*

O paciente com câncer usualmente apresenta hiponatremia associada à diminuição do volume sangüíneo circulante (hiponatremia hipovolêmica). As causas mais comuns são hemorragias, perda para terceiro espaço, e perdas gastrintestinais. Podem também ser decorrentes de perda renal pelo uso de diuréticos ou por lesão tubular causada por drogas<sup>32</sup> (cisplatina, ifosfamida). Além disso, retenção líquida causada por insuficiência cardíaca e hipoalbuminemia podem levar à hiponatremia dilucional, assim como em algumas neoplasias (linfomas e leucemias) pelo desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SSIHAD)<sup>33</sup>. A ciclofosfamida também está relacionada com a SSIHAD. Nos tumores intracranianos, a liberação de peptídeos natriuréticos cerebrais pode levar à síndrome cerebral perdedora de sal, com hipovolemia e hiponatremia, às vezes letal. Os sintomas de hiponatremia decorrem do edema cerebral, e evoluem desde discreta sonolência, até crises convulsivas e coma profundo. O tratamento depende do mecanismo fisiopatológico envolvido, tendo em mente que a correção não deve exceder 8 mOsm/l/24 horas, para evitar o desenvolvimento de mielinólise pontina.

#### *Hipernatremia*

A hipernatremia ocorre quando há excesso de sal em relação ao volume de água corpórea. Pode ocorrer quando os mecanismos de sede estão comprometidos, mas estão mais comumente relacionados à reposição inadequada de fluidos no paciente hipovolêmico. Também pode resultar

da administração excessiva de sódio na forma de bicarbonato e nutrição parenteral<sup>31</sup>. Nas cirurgias de remoção de craniofaringiomas ocorre *diabetes insipidus*, se parte da hipófise não for preservada, levando a quadros graves e de difícil controle<sup>34</sup>. As manifestações clínicas também relacionam-se ao movimento de água cerebral, podendo inclusive ocorrer hemorragia intracraniana devido ao rompimento de veias da dura e do seio venoso. Deve-se utilizar a desmopressina exógena (DDAVP), e a correção do sódio não deve exceder a velocidade de 10 mOsm/l/24 horas.

### **Hipopotassemia**

Hipocalemia resulta de perdas corpórea de potássio, ou desvio para o espaço intracelular. As perdas decorrem de diarreia (enterite da irradiação, quimioterápicos) e dos vômitos, com aumento da excreção renal devido à hipocloremia. Também drogas como cisplatina, ifosfamida e anfotericina podem aumentar as perdas renais de potássio<sup>36</sup>. Os desvios intracelulares são menos comuns, e estão relacionados ao uso de drogas  $\beta$ 2-simpatomiméticas e insulina. Os sintomas relacionam-se à condução elétrica cardíaca (bradicardia, arritmias), íleo paralítico e diminuição de força muscular. O tratamento é realizado com a reposição de potássio, sem exceder a velocidade de 20 mEq/hora ou 0,5 mEq/kg/hora, mantendo-se monitorização eletrocardiográfica contínua.

### **Hiperpotassemia**

Inicialmente é importante verificar se a elevação de potássio é real, pois hemólise durante a coleta sangüínea, hiperleucocitose e trombocitose podem resultar em falsas avaliações do potássio sérico *in vitro*<sup>35</sup>. Elevações verdadeiras estão associadas à diminuição da excreção devido à insuficiência renal ou à utilização de drogas que diminuem a excreção tubular (inibidores da angiotensina); ou devido ao deslocamento do potássio intracelular, usualmente devido à hipertonidade plasmática. Na síndrome de lise tumoral, a liberação do potássio pode exceder a capacidade de eliminação renal, causando hipercalemia grave. As manifestações clínicas são perda de força muscular e arritmias cardíacas. Nas emergências com alterações no eletrocardiograma, pode-se utilizar gluconato de cálcio, solução polarizante com insulina,  $\beta$ 2-adrenérgicos e bicarbonato de sódio. O aumento de eliminação corpórea é realizado com utilização de diuréticos, enzimas de troca (Kayexalate) e terapias de substituição renal<sup>37</sup>.

### **Hipocalcemia**

Como 40% do cálcio está ligado à albumina, grande parte das hipocalcemias não são verdadeiras (hipoalbuminemia), e o cálcio sérico ionizável está normal. As deficiências devido ao hipoparatiroidismo em pediatria são pouco comuns. Mais frequentemente, a hipocalcemia está relacionada à síndrome de lise tumoral pela precipitação causada pelos ácidos orgânicos e hiperfosfatemia<sup>38</sup>. O citrato usado

nas transfusões pode também reduzir o cálcio. Os sintomas manifestam-se por parestesias, câibras, tetania, laringoespasmos e convulsões, podendo evoluir para fibrilação ventricular. Nos casos graves, o tratamento é realizado com infusão venosa de gluconato de cálcio. A hipocalcemia deve ser tratada antes da correção da acidose.

### **Hipercalcemia**

A hipercalcemia normalmente está relacionada à produção de proteínas análogas ao hormônio paratireoideano pelas células tumorais, ou pela osteólise devido a metástases ósseas. Nos linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, a hipercalcemia é devido à produção de calcitriol, com aumento da absorção intestinal<sup>39</sup>. As manifestações clínicas são náuseas, obstipação, perda de força muscular, convulsão e coma. A hipercalcemia grave pode levar a bloqueio e parada cardíaca. O tratamento é realizado com expansão volumétrica, diuréticos e drogas que inibem a reabsorção óssea (etidronato, pamidronato). O tratamento da neoplasia também pode reduzir o cálcio sérico.

### **Hipomagnesemia**

As diminuições do magnésio estão relacionadas às perdas gastrintestinais devido a diarreia e esteatorreia e ao aumento da excreção renal pela utilização de diuréticos e hiper-hidratação. Drogas nefrotóxicas, como a ifosfamida, a cisplatina, a anfotericina e os aminoglicosídeos também aumentam a eliminação renal<sup>40</sup>. As manifestações clínicas são inespecíficas, pois normalmente estão associadas à hipocalcemia e hipocalemia concomitantes. Podem ocorrer parestesias, câimbras, convulsões, fibrilação e parada cardíaca. A correção parenteral não deve exceder a velocidade de 1-2 mEq/kg em 8 a 24 horas.

### **Hipermagnesemia**

A hipermagnesemia é rara, e normalmente associada à administração exógena<sup>40</sup>. Manifesta-se por alteração do nível de consciência, hipotensão e arritmias. O tratamento envolve diminuição da oferta, e nos casos graves, antagonismo com gluconato de cálcio e diálise.

### **Hipofosfatemia**

A queda de fósforo corpóreo é devida à desnutrição, mal-absorção intestinal, aumento da eliminação renal e desvio intracelular. As drogas nefrotóxicas e os diuréticos aumentam a eliminação renal<sup>41</sup>. Nas leucemias, a hiperleucocitose pode levar à captação celular exagerada, com diminuição do nível sérico de fósforo. A alcalose respiratória também aumenta o desvio para o intracelular. As manifestações clínicas são perda de força muscular, íleo adinâmico, falência respiratória e disfunção cardíaca. Pode ocorrer encefalopatia e coma. Nos casos leves, a correção é realizada com suplementação oral, e nos graves, com administração parenteral de 2-2,5 mg/kg em 6 horas.

### Hiperfosfatemia

As elevações de fósforo podem ocorrer pelo aumento da administração exógena, mas são mais frequentes devido à liberação celular na síndrome de lise tumoral. Também pode ser ocasionada pela insuficiência renal com filtração glomerular inferior a 25 ml/minuto<sup>42</sup>. Nas elevações rápidas, ocorre hipocalcemia e tetania. Quando o produto cálcio-fósforo ultrapassa 70, aumenta o risco de precipitação e calcificação ectópica. O tratamento consiste na expansão volumétrica, uso de diuréticos e diálise. A administração de hidróxido de alumínio, por via oral, reduz o magnésio de forma mais gradual.

### Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral acontece como consequência da destruição de células neoplásicas. Ocorre mais frequentemente em doenças de rápido crescimento tumoral, como leucemias e linfomas<sup>43</sup>. Pode apresentar-se antes do início da quimioterapia, de forma espontânea, e diferenciar-se da forma secundária pela ausência de hiperfosfatemia. A lise celular causa uma série de alterações eletrolíticas e metabólicas, que podem exceder a capacidade de eliminação renal, ou formar obstrução em túbulos renais devido à precipitação de ácido úrico e cálcio, e à relação ácido úrico: creatinina costuma ficar acima de 1,0<sup>44</sup>. Ocorre hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia após a destruição celular causada pela quimioterapia. Algumas vezes, o processo pode levar à síndrome de resposta inflamatória sistêmica, com alteração hemodinâmica (hipotensão) e distúrbios da coagulação, inclusive com CIVD. Apesar da gravidade das alterações metabólicas e da disfunção orgânica, a ocorrência da síndrome de lise após o início da quimioterapia significa que a neoplasia está respondendo ao tratamento. Alguns sinais são sugestivos de alto risco de síndrome: desidrogenase láctica muito elevada, grandes massas tumorais, hiperleucocitose. O tratamento inicia-se pela prevenção com hiper-hidratação, usualmente com 150-200% da oferta hídrica basal (3 l/m<sup>2</sup>/dia), e estímulo com diuréticos de alça (furosemide). O pré-tratamento com alopurinol ajuda na normalização dos níveis de ácido úrico pela inibição da conversão da hipoxantina em xantina<sup>45</sup>. Novas drogas têm demonstrado eficiência ainda melhor na diminuição da hiperuricemia, como a urato oxidase. A alcalinização da urina pela utilização de bicarbonato de sódio não é mais recomendada pelo aumento da precipitação do cálcio. Se o paciente evoluir com insuficiência renal, ou alterações eletrolíticas graves, devem ser instituídos métodos dialíticos, preferencialmente hemodiálise ou hemofiltração. A diálise peritoneal não é tão eficiente na eliminação do ácido úrico e do fosfato.

### Distúrbios metabólicos

Alcalose metabólica pode ocorrer devido aos vômitos excessivos e utilização de sonda nasogástrica devido à

perda de cloreto de hidrogênio. Também a utilização de diuréticos aumenta a excreção renal de hidrogênio, com maior reabsorção de bicarbonato. O tratamento é direcionado à correção da causa base, mas pode ser necessária a utilização de ácido clorídrico<sup>46</sup>. Uma causa de alcalose comum na terapia intensiva é a correção rápida da acidose respiratória pela instituição da ventilação mecânica. O rim não acompanha a velocidade artificial da correção ventilatória, e permanece retendo bicarbonato como resposta à acidose inicial.

Acidose metabólica pode ocorrer com *ânion-gap* normal ou alterado. No paciente com ressecção intestinal e perda de fluidos pelos estomas (jejunostomia, ileostomia), as perdas de bicarbonato podem ser significativas, dando origem a acidoses graves. Também nos pacientes com menor capacidade renal de eliminação ácida, o quadro pode desenvolver-se. Drogas como ifosfamida, cisplatina e anfotericina B diminuem a capacidade tubular de reabsorção de bicarbonato e excreção de hidrogênio<sup>47</sup>. Acidose também ocorre nos estados de choque e má perfusão orgânica. Em algumas leucemias e doença de Hodgkin, pode ocorrer acidose sem elevação de lactato, ou hipoperfusão sem uma explicação conhecida. O tratamento depende do evento fisiopatológico subjacente, e a correção com bicarbonato está indicada quando o pH cai abaixo de 7,1<sup>46</sup>.

### Toxicidade da drogas quimioterápicas

Diversas drogas quimioterápicas podem causar cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, depressão da medula óssea, além de uma série de outros efeitos colaterais que comprometem diversas funções orgânicas. A Tabela 4 apresenta as drogas mais comumente utilizadas em crianças e seus efeitos tóxicos mais encontrados.

### Transplante de medula óssea

Desde o primeiro relato de transplante de medula em 1939 até hoje, diversos avanços foram conquistados na substituição das células hematopoiéticas, além do aumento das indicações clínicas do transplante também para doenças não oncológicas (anemia aplástica, hemoglobinopatias, erros inatos do metabolismo)<sup>49</sup>. Diversas complicações clínicas acometem o paciente tanto no período inicial (30 dias) pós-transplante, como também complicações mais tardias (30-100 dias) e até 40% dos pacientes necessitam dos cuidados de terapia intensiva. A principal complicação é a infecciosa, principalmente devido à mieloablação pré-transplante. Na fase inicial, os germes mais frequentes são os bacterianos, fungos e o *Herpes virus*. Após a segunda semana, a contagem leucocitária aumenta, e tornam-se mais frequentes as infecções por *Candida*, *Aspergillus* e citomegalovírus. Não se recomenda mais a utilização de isolamento reverso com fluxo laminar, e a lavagem rigorosa das mãos mostrou-se igualmente eficaz na prevenção de infecções.



**Tabela 4** - Efeito tóxico dos principais quimioterápicos utilizados em crianças

Medicação	Efeito colateral
Mustarda e derivados	Mielossupressão, flebite
Ciclofosfamida	Mielossupressão, cistite hemorrágica
Ifosfamida	Mielossupressão, neurotoxicidade, nefrotoxicidade
Cisplatina	Mielossupressão, disfunção renal
Carboplatina	Disfunção renal
Citarabina	Mielossupressão, neurotoxicidade
Fluoruracil	Mielossupressão, mucosite
Hidroxiuréia	Mielossupressão
Metotrexate	Mielossupressão, mucosite, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade
Actinomicina	Mielossupressão, mucosite
Bleomicina	Febre, calafrios, fibrose pulmonar
Daunorrubicina	Mielossupressão, cardiotoxicidade
Vincristina	Neurotoxicidade, íleo, dor
Vinblastina	Mielossupressão, neurotoxicidade
L- Asparaginase	Pancreatite, sangramento e trombose

Modificado de Farrow C.A., et al.<sup>48</sup>

As complicações respiratórias de causas não infecciosas também podem complicar o curso da evolução pós-transplante. Hemorragia pulmonar, síndrome idiopática pulmonar, efusões pleurais, doença vascular pulmonar e complicações relacionadas às vias aéreas superiores (mucosite, sangramentos) podem causar insuficiência respiratória grave. O prognóstico do paciente piora muito quando há necessidade de ventilação pulmonar mecânica. Complicações gastrointestinais (insuficiência hepática por doença veno-oclusiva, sangramento digestivo), neurológicas (encefalopatia metabólica, hemorragias), cardíacas (toxicidade por drogas, efusão pericárdica), distúrbios da coagulação e insuficiência renal são as complicações mais frequentes no paciente transplantado, que podem requerer o suporte de terapia intensiva<sup>50</sup>.

### Suporte nutricional

A criança com câncer frequentemente apresenta sinais de má nutrição, às vezes com desnutrição grave. A caquexia do câncer é bem conhecida e decorre de uma série de fatores como crescimento tumoral, liberação de citocinas com desenvolvimento de estado hipercatabólico, perda muscular e disfunção orgânica<sup>51</sup>. Ocorre aumento da taxa metabólica basal e alterações em todas as vias de aquisição de energia. Pode existir intolerância à glicose, assim como episódios de hipoglicemia. O catabolismo protéico está aumentado, com utilização de proteínas musculares. O aumento da lipólise leva à hipertrigliceridemia. Além disto,

os medicamentos quimioterápicos causam uma série de efeitos sobre o sistema gastrointestinal, comprometendo a ingestão e a absorção de nutrientes. Náusea, vômitos, diarreia, mucosite e colite podem impedir a utilização da via enteral para ingestão dos nutrientes. As conseqüências negativas da desnutrição sobre as funções orgânicas no paciente com câncer são enormes. Ocorre comprometimento da imunidade humoral e celular, piora da recuperação de feridas cirúrgicas, menor tolerância à quimioterapia e radioterapia, aumentando a morbidade e a mortalidade, independente do tipo de neoplasia.

A abordagem terapêutica inicia-se pela avaliação do estado nutricional. Neste ponto, o paciente com câncer internado em uma terapia intensiva apresenta uma série de aspectos que dificultam uma definição precisa do seu estado nutricional. Quando passível de mensuração, o peso corpóreo pode ser influenciado por acúmulo de líquido (edema). As provas laboratoriais como albumina, contagem de linfócitos, índice de creatinina/massa corpórea também podem ser alteradas por complicações clínicas, sem relação com o estado nutricional<sup>52</sup>.

A determinação de risco de desnutrição é fundamental, e os resultados são melhores quanto mais precocemente for realizada a intervenção. Após a estabilização hemodinâmica, a dieta deve ser preferencialmente iniciada pela via enteral, a menos que existam contra-indicações (íleo adinâmico, sangramento digestivo ativo, choque). A utilização da via enteral diminui a translocação bacteriana e ajuda na

manutenção da integridade da mucosa intestinal<sup>53</sup>. Utilizam-se dietas hipercalóricas, respeitando-se as características da faixa etária e direcionadas às disfunções orgânicas que possam estar presentes (insuficiências renal, respiratória, hepática). A dieta parenteral está indicada na impossibilidade da utilização da via enteral, ou como suporte calórico, enquanto progride-se com a dieta enteral. No paciente bem nutrido não há necessidade de suporte nutricional se a ingesta for reestabelecida em menos de 7 dias.

O cálculo das necessidades calóricas pode basear-se na utilização de fórmulas (Harris-Benedict modificada para crianças), mas estas fórmulas costumam superestimar as necessidades. 60% a 70% das calorias são ofertadas como carboidratos, mas no paciente com insuficiência respiratória com elevação do gás carbônico, a oferta deve ser reduzida para 40%-50%. Quarenta por cento das calorias são oferecidas na forma de gorduras, e os níveis de triglicérides devem ser mantidos abaixo de 250 mg/dl<sup>54</sup>. A hipertrigliceridemia aumenta o risco de trombose e diminui a função fagocitária dos leucócitos. Dez a quinze por cento das calorias são administradas sob a forma de proteínas, mas podem ser diminuídas devido à uremia; ou mesmo aumentadas, na fase de recuperação nutricional e anabolismo intenso. Na fase de maior estresse, a relação nitrogênio/calorias não-protéicas deve situar-se entre 1:100 a 1:150. O uso de aminoácidos (glutamina, arginina) com função imunomoduladora é controverso. Deve-se estar atento para as deficiências de vitaminas e de oligoelementos (vitamina A, C, zinco), substâncias essenciais para o restabelecimento das defesas do organismo.

### **Suporte emocional, suspensão do tratamento e alívio da dor**

Um dos aspectos mais importantes durante o tratamento da terapia intensiva é o suporte emocional e psicológico para a criança e os seus familiares, assim como atenção direcionada ao alívio da dor. A criança mais velha, com maior capacidade cognitiva, deve ser informada sobre a sua doença de forma sincera e dentro de seus limites de compreensão. Oferecer espaço para conversa e expressão de sentimentos de medo e angústia aumentam a relação de confiança entre médico, paciente e familiares. A integração entre intensivista e oncologista é fundamental para uma avaliação mais adequada sobre admissão, instituição de terapias de maior complexidade (ventilação mecânica, diálise) e definições sobre interrupção do suporte de terapia intensiva.

As decisões são tomadas conjuntamente com a família, respeitando-se os princípios básicos de autonomia, beneficência e não maleficência<sup>55</sup>. Na criança menor, as decisões são tomadas pelos pais, mas a situação é mais complicada nos casos de adolescentes. Devem ser respeitados os princípios de ética, assim como os aspectos espirituais e religiosos da família. Índices prognósticos podem ser utilizados para auxiliar a tomada de decisões. O risco pediátrico de

mortalidade (PRISM) costuma subestimar as chances de sobrevida da criança com câncer internada na UTI. Uma nova versão (PRISM III) parece fornecer resultados mais fidedignos. Unidades de terapia intensiva que admitem crianças com câncer devem possuir apoio de psicólogos com experiência neste tipo de situação.

O controle adequado da dor constitui etapa importante do tratamento, não só devido ao aspecto humanitário, mas também a todas as repercussões deletérias que o estímulo doloroso causa sobre o sistema hormonal, cardiovascular e imunológico, comprometendo ainda mais a homeostase das funções orgânicas<sup>56</sup>. A dor leve deve ser tratada com analgésicos simples (dipirona, acetaminofem). O uso de antiinflamatórios não hormonais deve ser reservado aos pacientes com baixo risco de sangramento gastrointestinal. A dor moderada é tratada com associação de analgésicos (acetaminofem) e codeína, ou mesmo com morfina e seus derivados. A droga de escolha para tratamento de dor intensa é a morfina e seus derivados, podendo ser utilizados sob a forma de infusão contínua. Apesar das restrições sobre sua utilização em crianças abaixo de 6 anos, o propofol tem sido utilizado em diversos centros para analgesia durante procedimentos dolorosos (punção de medula). A analgesia deve ser eficiente, e o risco de depressão cardiovascular e respiratória não deve impedir a utilização de doses adequadas ao alívio da dor. O paciente deve receber vigilância com monitorização contínua, e o suporte respiratório e utilização de drogas vasoativas instituídos, caso haja necessidade.

### **Conclusão**

O suporte de terapia intensiva na criança com câncer é fundamental para a sua recuperação. Mesmo quando o prognóstico está definido, as terapêuticas podem ser direcionadas ao alívio do sofrimento e à melhora da qualidade de vida. A integração entre a equipe de terapia intensiva e a de oncologia, com melhor conhecimento dos eventos fisiopatológicos relacionados à doença e ao tratamento, tem possibilitado resolução de situações de enorme risco de vida. Acima de tudo, os cuidados de terapia intensiva na criança com câncer são hoje etapa essencial para a melhoria da sobrevida destas crianças, com descrições cada vez mais freqüentes de cura da doença oncológica.

### **Referências bibliográficas**

1. Meyer A. Death and disability from injury: a global challenge. *J Trauma* 1998;44:1-12.
2. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcome of children with malignance admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:3718-21.
3. Reaman HG. Pediatric oncology: current view and outcomes. *Pediatric Clin North Am* 2002;49:1-39.

4. Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DA, editores. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3ª ed. Filadélfia: Lippincott-Raven Pub.; 1997. p. 1069-1114.
5. Armstrong D, Young LS, Meyer RD, Blevins AH. Infectious complications of neoplastic disease. *Med Clin North Am* 1971;55:729-45.
6. Rose C, Auxenfans E, Noel MP, Mahieu M, Demory JL, Croxo C, et al. Tuberculosis, Mycobacterium infection and hair cell leukemia. *Presse Med* 1997;26:110-4.
7. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
8. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;31:185-9.
9. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease low risk of bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-9.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1-39.
11. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10: 316-22.
12. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:126-34.
13. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
14. Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Phillips GL. Teicoplanina versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1991;54:18-24.
15. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72: 101-11.
16. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter randomized trial of gluconazole versus anofotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-9.
17. Liang DC, Chen SH, Lean SF. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1995;48:76-81.
18. Sachdeva RC, Jefferson LS, Coss-Bu J, Brody BA. Resource consumption and the extent of futile care in a pediatric intensive care setting. *J Pediatr* 1996;128:742-7.
19. Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:457.
20. Slichter SJ, Harker LA. Hemostasis in malignancy. *Ann N Y Acad Sci* 1974;230:252-61.
21. Johnson MJ. Bleeding, clotting, and cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(5):294-301.
22. DeSancho MT, Rand HJ. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17: 599-622.
23. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: From pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000;84:175-82.
24. Development Task Force of the College of American Pathologists; Practice parameter for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines*. *JAMA* 1994;271:777.
25. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
26. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheter in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:147-55.
27. Arkel YS. Thrombosis and cancer. *Semin Oncol* 2000;27:362-74.
28. Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 1990;17:172.
29. Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:476-81.
30. Bunin NJ, Pui CH. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or non-lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985;3:1590-5.
31. Dafnins EK, Laski ME. Fluid and electrolyte abnormalities in the oncology patient. *Semin Nephrol* 1993;13:2811-296.
32. Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44: 164-72.
33. Cassileth PA, Trotman BW. Inappropriate antidiuretic hormone secretion in Hodgkin's disease. *Am J Med Sci* 1973;265:233-5.
34. Zazgornik J, Jellinger K, Waldhausl N. Excessive hyponatremia and hyperosmolality associated with germinoma in the hypothalamus and pituitary region. *Eur Neurol* 1974;12:38-46.
35. Cobos E, Hall RR. Effects of chemotherapy on the kidney. *Semin Nephrol* 1993;13:297-305.
36. Bellevue R, Dosik H, Spergel G, Gussoff BD. Pseudohyperkalemia and extreme leukocytosis. *J Lab Clin Med* 1975;85:660-4.
37. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnadinger M. Effects of various therapeutics approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med* 1988;85:507-12.
38. Reber PM, Heath H 3rd. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995;79:93-106.
39. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* 1992;67:680-702.
40. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983;79:348-52.
41. Patterson WP, Khojasteh ALI. Ifosfamide-induced renal tubular defects. *Cancer* 1989;63:649-51.
42. Goldman R, Basset SH. Phosphorus excretion in renal failure. *J Clin Invest* 1974;33:1623.
43. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9.
44. Kjjelstrand CM, Campbell DC, von Hartzsch B. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974;133:349-59.
45. Spector T. Inhibition of urate production by allopurinol. *Biochem Pharmacol* 1977;26:355-8.
46. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998;338:107-11.
47. Patterson WP, Khojasteh ALI. Ifosfamide-induced renal tubular defects. *Cancer* 1989;63:649-51.

48. Farrow CA, Hicks AB, Kamen AB. *Essentials of Pediatric Intensive Care. Oncology*. 2<sup>a</sup> ed. San Francisco: Churchill-Livingstone; 1997.
49. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;330:827-38.
50. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators of blood and marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):876-84.
51. Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr* 1999;129:243S-246S.
52. Trujillo EB, Robinson MK, Jacobs DO. Nutritional assessment in the critical ill. *Crit Care Nurse* 1999;19:67-78.
53. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995;39:44-52.
54. Nunnally C, Donoghue M, Yasko JM. Nutritional needs of cancer patients. *Nurs Clin North Am* 1982;17:557-8.

55. Ethical and moral guidelines for the initiation, continuation, and withdrawal of intensive care. American College of Chest Physicians/Society of Critical care Medicine Consensus Panel. *Chest* 1990;97:949.
56. Weisman SJ. Cancer pain in children: etiology, guidelines, and symptom control. In: Yaster M, editor. *Problems in anesthesia: current issues in pediatric anesthesia*. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 498-506.

Endereço para correspondência:

Dr. Roberto Salponik

Rua do Barro Vermelho, 299/402 – Rio Vermelho

CEP 41940-310 – Salvador – BA

E-mail: [sapolnik@uol.com.br](mailto:sapolnik@uol.com.br)