



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MARCEL JOSÉ CARDOZO BARROS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MORTALIDADE E HIPERGLICEMIA, ALTERAÇÕES DAS
ENZIMAS TISSULARES HEPÁTICAS, AMILASE E PERFIL LIPÍDICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

ARACAJU

2017

MARCEL JOSÉ CARDOZO BARROS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MORTALIDADE E HIPERGLICEMIA, ALTERAÇÕES DAS
ENZIMAS TISSULARES HEPÁTICAS, AMILASE E PERFIL LIPÍDICO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

Monografia apresentada ao Departamento
de Medicina como requisito parcial para
obtenção de título de graduado em
Medicina pela Universidade Federal de
Sergipe.

Orientadora: PROF. DRA. ROSANA
CIPOLOTTI

Marcel José Cardozo Barros
Doutorando

Prof. Dra. Rosana Cipolotti
Orientadora

Aprovada em: ____/____/____

Prof. Priscila Oliveira Percout
Examinadora

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido, e não na vitória propriamente dita”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Jeová Deus, que nunca me abandonou nem deixou faltarem forças quando me sobreveio a tristeza, a decepção, ou o desânimo, e por me mostrar que, por mais difícil que seja a luta, sempre temos mais motivos para sorrir que para chorar.

Agradeço a meus pais, Jacy Cardoso e Marcos José, e a meu irmão, Pedro Lucas, que sempre foram meu alicerce, me apoiaram nos momentos mais difíceis e sempre me incentivaram, não apenas na Medicina, mas, sim, em todos os aspectos da vida.

Agradeço também a todos os meus familiares, especialmente a meus avós maternos, Estanislau e Cristina (*in memoriam*), à minha avó paterna Arlete, a meu avô paterno José “Zé Barros” (*in memoriam*), e a todos os demais familiares (tios, tias, primos, primas), paternos e maternos. Infelizmente, citá-los nesse espaço em papel não caberia; mas, guardo todos em meu coração.

Agradeço especialmente à minha namorada, Larissa Cavalcante, a quem amo imensuravelmente, assim como à sua família (que também considero como minha); desde que apareceu em minha vida, há 2 anos, tem feito toda a diferença em tornar meus dias mais doces e em compartilhar comigo momentos dos mais felizes que já vivi. A ela, não somente agradeço por tudo, mas também dedico esse trabalho.

Agradeço verdadeiramente a meus bons amigos Antônio Fellipe e Carlos Bruno, cuja amizade, já de muitos anos, sempre me vem à lembrança, apesar da distância. Sou muito grato por essa amizade e pelos momentos de intensa alegria que, juntamente com Pedro Lucas e outros, pudemos ter vivenciado até hoje. Apesar da distância, sempre estão reservados em minha memória e em meu coração. Sua amizade vale muito mais que ouro.

Agradeço a meus amigos de curso que, há 6 anos, têm compartilhado comigo todas as dificuldades e alegrias até hoje. Fazer Medicina não é fácil, mas, com eles, certamente foi muito mais prazeroso todo esse trajeto até aqui. Procurarei absorver as principais características de cada um: a extrema disciplina de Max Luan, a serenidade inabalável de Thiago Piloto, a genialidade absurda de Yves, e a diligência e o foco de Vynicius Profeta. Meus sinceros agradecimentos se estendem também a meus amigos Luzana Rios, Flávio Aragão, Raphael Almeida, Michel Fábio e Kleuton Rabelo. Já sinto saudades de todos, mesmo antes de esse ciclo se encerrar.

Finalmente, sou extremamente grato a toda a equipe da Hematopediatria por terem me concedido a honra de participar desse trabalho. Faltam palavras para agradecer e expressar o

quão enriquecedora foi essa experiência. Especialmente, quero agradecer à Dra. Rosana Cipolotti e a Dra. Simone Viana, que não somente me acolheram e forneceram a melhor orientação possível na confecção desse trabalho, como também me proporcionaram conhecimento nobre. Guardarei comigo seu excelente exemplo pessoal e profissional em minha vida médica; vai sempre servir de modelo e inspiração. Fizeram diferença em minha formação.

Se esqueci de alguém, apenas peço perdão. São muitas pessoas importantes para registrar.

Apenas desejo que todos sintam-se abraçados. Da mesma maneira que agradei até agora, também estendo meu apoio e disposição. Em quaisquer situações que eu puder ajudar, contem comigo.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1. Alterações metabólicas durante a fase de Indução da Remissão relacionadas à ocorrência de óbito durante as fases de Indução da Remissão e pós-Indução da Remissão ... 55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico

ALT: Alanina aminotransferase

AST: Aspartato aminotransferase

COX 2: Ciclo-oxigenase 2

GC: Glicocorticoide

IR: Indução da Remissão

LDH: Lactato desidrogenase

LLA: Leucemia Linfoide Aguda

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

SNC: Sistema Nervoso Central

TMO: Transplante de medula óssea

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	10
1. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....	10
1.1 EPIDEMIOLOGIA	10
1.2 FISIOPATOLOGIA E FATORES PROGNÓSTICOS	10
1.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	11
1.4. TRATAMENTO	12
1.4.1. INDUÇÃO DA REMISSÃO.....	12
1.4.1.1. GLICOCORTICOIDE (GC).....	13
1.4.1.2. L-ASPARAGINASE.....	15
1.4.2. INTENSIFICAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO.....	17
1.4.3. MANUTENÇÃO	17
1.5. COMPLICAÇÕES.....	18
1.5.1. INFECÇÕES	18
1.5.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS	20
1.5.2.1. HIPERGLICEMIA.....	20
1.5.2.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA	23
1.5.2.3. ALTERAÇÕES HEPÁTICAS	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	36
III. ARTIGO CIENTÍFICO:.....	41

RESUMO.....	43
ABSTRACT.....	45
1. INTRODUÇÃO.....	46
2. MÉTODO	46
3. RESULTADOS.....	48
3.1. HIPERGLICEMIA.....	48
3.2. ENZIMAS TISSULARES HEPÁTICAS (ALT e AST).....	48
3.3. AMILASE	49
3.4 TRIGLICERÍDEOS e COLESTEROL	49
4. DISCUSSÃO	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
IV. ANEXO.....	Error! Bookmark not defined.

REVISÃO DE LITERATURA

1. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES PROGNÓSTICOS

As leucemias são o principal tipo de neoplasia na infância. Representam 20% dos casos de câncer em pacientes menores que 20 anos. O principal subtipo nesta faixa etária é a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), responsável por 75% dos casos das leucemias agudas. (PUI; ROBISON; LOOK, 2008). A leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre com maior frequência em adultos (HOWLADER et al., 2013; NORONHA et al., 2011). A LLA tem seu pico de prevalência entre os 2-5 anos de idade, mais comum em meninos e com uma incidência de aproximadamente 4 em cada 100.000 crianças (QURESHI; HALL, 2013). São diagnosticados cerca de 6000 casos novos/ano no EUA, sendo que 60% ocorrem em menores de 20 anos (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Em menores de um ano a leucemia é o segundo câncer mais comum, sendo a LLA a mais frequente, com características clínicas e biológicas distintas e protocolo de tratamento diferenciado (IBAGY et al., 2013).

1.2 FISIOPATOLOGIA

Leucemias agudas são definidas como neoplasias do sistema hematopoiético caracterizadas pela expansão desregulada de uma cópia celular anormal no interior da medula óssea, que resulta em acúmulo de células jovens imaturas e perda da capacidade de diferenciação destas em células maduras (BRAND et al., 2009; GABE; ALMEIDA; SIQUEIRA, 2009; LAMEGO et al., 2010).

Devido a esta proliferação descontrolada, as células leucêmicas inibem a produção de células sanguíneas normais. Somado ao fato de as células leucêmicas não serem funcionais, os indivíduos afetados sofrem de anemia, distúrbios hemorrágicos e são mais susceptíveis às infecções. As leucemias podem ser classificadas em mieloide ou linfóide, de acordo com a linhagem hematológica das quais se originam (LICÍNIO; SILVA, 2010).

A causa da LLA é multifatorial; provavelmente decorre de uma interação entre exposições a fatores endógenos, exógenos, genéticos e infecciosos. Algumas síndromes genéticas como Down, Noonan e trissomia do 9 apresentam maior risco de desenvolver a doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). A LLA pode ser subclassificada em linhagem B e linhagem T, de acordo com a etapa de maturação do linfócito. A linhagem B ocorre em 80 a 85% dos casos de LLA em crianças e adolescentes, e a linhagem T em cerca de 15%. Os subgrupos da LLA com pior prognóstico são os da linhagem T, os da linhagem B com rearranjo MLL (gene resultante de translocação 4,11 – 11q23) e os da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na produção da proteína quimérica BCR-ABL, mais conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph) (DEN BOER et al., 2009; JEHA; PUI, 2009; NORONHA et al., 2011). Existem, também, anormalidades genéticas favoráveis, associadas a precursores B, que envolvem hiperploidia (mais de 50 cromossomos), que provocam maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia, e a fusão TEL-AML1 ou t(12:21), que induz alta sensibilidade à asparaginase (FARIAS; CASTRO, 2004).

Em decorrência de alguns fatores de risco como idade, contagem de leucócitos ao diagnóstico, linhagem hematopoiética da LLA e existência de anormalidades citogenéticas, como já descrito, aproximadamente 15% dos pacientes sofrem recidiva da doença (CEPPI et al., 2016).

1.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

As primeiras manifestações clínicas da LLA podem surgir de forma aguda ou insidiosa, às vezes, indistinguíveis de um processo infeccioso inespecífico ou de uma doença reumatológica (GONZÁLEZ; CASAS; CALEROS, 1999). As crianças com LLA desenvolvem sintomas relacionados com a infiltração de blastos na medula óssea, sistema linfóide, além de locais extramedulares, tais como o sistema nervoso central (SNC). Sintomas constitucionais comuns incluem febre (60%), fadiga (50%), palidez (25%) e perda de peso (26%). Infiltração de células na cavidade medular e periosteio levam frequentemente a dor óssea (23%) e falência da hematopoiese normal. Trombocitopenia com contagem plaquetária inferior a 100.000/mL são vistas em cerca de 75% dos pacientes e em 40% deles a hemoglobina é inferior a 7g/dL (SILVERMAN; SALLAN, 2003). A avaliação imunofenotípica por citometria de fluxo para definir a linhagem celular é essencial para o

diagnóstico, além da identificação morfológica dos linfoblastos por microscopia. A avaliação das anormalidades cromossômicas encontradas na citogenética tem sua importância, principalmente em relação ao prognóstico da doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

1.4. TRATAMENTO

O tratamento da LLA deve ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado, com o objetivo de alcançar remissão, com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008). Ele é direcionado de acordo com a imunofenotipagem e o risco de recaída. Assim, a LLA de células B madura é o único subtipo tratado com curto período de intensificação na quimioterapia (PUI; EVANS, 2006). Todos os outros pacientes são tratados de acordo com uma estratégia similar. Esta terapia consiste de quatro fases: indução da remissão, intensificação, consolidação e a fase de manutenção. A terapia direcionada ao SNC também faz parte do protocolo de tratamento (TUCCI; ARICÒ, 2008).

Um aumento significativo nas taxas de cura para crianças com LLA foi visto ao longo das últimas décadas. Atualmente a sobrevida em cinco anos é superior a 80%. Essa evolução surgiu devido aos avanços na compreensão da genética molecular e patogênese da doença, à incorporação da terapia adaptada ao risco e ao advento de novos agentes direcionados (ASSELIN; GAYNON; WHITLOCK, 2013). A duração do tratamento varia entre os centros e os protocolos, mas, em média, dura aproximadamente dois anos e seis meses (CHESSELLS et al., 2003).

O transplante de medula óssea (TMO) é indicado em pacientes com LLA de alto risco na primeira recaída e os que tenham positividade para o cromossomo Philadelphia (YEOH et al., 2013). Resultados do TMO em LLA mostram sobrevida geral de 43% em três anos, incidência de falha de pega de 7% e mortalidade em torno de 20% (MORANDO et al., 2010).

1.4.1. INDUÇÃO DA REMISSÃO

O objetivo da primeira fase do tratamento denominada Indução da remissão (IR) é erradicar mais de 99% da carga de células leucêmicas e restaurar a hematopoiese normal (PUI; EVANS, 2006). A remissão pode ser definida como ausência de doença evidente, que inclui ausência de doença no SNC ou testicular, e mielograma com celularidade normal, com menos de 5% de blastos (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005). Essa etapa inclui a presença de glicocorticoide (GC), que pode ser a prednisona ou a dexametasona, vincristina e, pelo menos, uma terceira droga (L-asparaginase, antraciclina, ou ambas). A dose ideal, o melhor horário, o tempo de uso e o melhor tipo de corticoide a ser utilizado ainda é tema de vários estudos (RAINER et al., 2009).

A quimioterapia intratecal com metotrexato é padrão para todos os pacientes, pelo menos durante os primeiros seis a doze meses de tratamento e é responsável por um aumento na sobrevida livre de doença (TUCCI; ARICÒ, 2008). A irradiação do SNC é utilizada em alguns protocolos, mas geralmente é restrita à terapia de alto risco e a pacientes com doença no SNC, devido às significativas sequelas neurotóxicas (ESPARZA; SAKAMOTO, 2005).

Em vários estudos, pior prognóstico tem sido descrito em relação aos pacientes portadores de LLA do subtipo T; nesses pacientes, há um maior risco de falha do tratamento durante a IR (KAPOOR et al., 2016). Apesar de a falha da IR ser algo raro, ocorrendo em apenas 2% a 3% dos pacientes, LLA refratária ao tratamento ainda constitui um desafio terapêutico. De fato, uma metanálise relatou uma taxa de sobrevida em 10 anos de 32 % entre 1041 pacientes tratados por 14 diferentes grupos cooperativos de estudo entre 1985 e 2000 (CEPPI et al., 2016). A morfologia do aspirado da medula óssea no D15 da IR é um fator preditivo bem estabelecido de prognóstico para os pacientes com LLA em tratamento, e pacientes com 25% ou mais de células blásticas na medula óssea geralmente têm uma menor taxa de sobrevida (WEI et al., 2015).

1.4.1.1. GLICOCORTICOIDE (GC)

Os GC são produzidos e secretados pelo córtex adrenal. Eles exercem um papel importante em diversos órgãos e sistemas, participando da regulação fisiológica e da adaptação às situações de estresse, como também modulando a amplitude da resposta imune. O hipotálamo é o responsável pela síntese do hormônio liberador de corticotrofina, o qual

estimula a hipófise a secretar o hormônio adrenocoticotrófico (ACTH), que induz a zona fasciculata do córtex adrenal a sintetizar cortisona. Ao longo do dia, dez pulsos de secreção hipofisária de ACTH são liberados. A secreção média diária de cortisona é de 20 a 30 mg (DONATTI et al., 2011; PEREIRA et al., 2007).

Os GC possuem as seguintes funções: a diminuição de moléculas próinflamatórias como interleucinas, fatores de adesão, fatores de crescimento, proteases, dentre outras; a inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX 2); o aumento das anexinas 1 e 2 com subsequente inibição da fosfolipase A, o que reduz a síntese de prostaglandinas e leucotrienos pelo ácido araquidônico; dentre outros efeitos (McNEER; NACHMAN, 2010).

No sistema imunológico, os GC produzem neutrofilia devido à marginação endotelial, ao aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e à diminuição da sua migração dos vasos para os tecidos. Os eosinófilos e os macrófagos diminuem em número e ação. Distúrbios em qualquer nível do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal ou na ação dos GC levam a um desequilíbrio desse sistema e a um aumento da suscetibilidade a infecções e doenças inflamatórias ou autoimunes; entretanto, com a interrupção da terapia, esses efeitos desaparecem (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010; PEREIRA et al., 2007).

Os GC foram a primeira classe de droga utilizadas no tratamento da LLA, e até hoje continuam sendo componentes essenciais no tratamento, apesar de seu uso variar de acordo com o protocolo seguido. São utilizados durante a indução e têm ação antiproliferativa e apoptótica (DONATTI et al., 2011; McNEER; NACHMAN, 2010).

A dexametasona e a prednisona são análogos sintéticos do cortisol, os quais diferem um do outro em alguns aspectos moleculares. A dexametasona difere da prednisolona – metabólito ativo da prednisona – apenas por um átomo de flúor na posição 9 α no anel B e um grupo metil na posição C 16 do anel D. O flúor 9 α lentifica o metabolismo da dexametasona, aumentando a sua meia-vida. O grupo metil C16 minimiza o efeito de retenção de sódio da dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

Um estudo randomizado sobre prednisona *versus* dexametasona demonstrou uma sobrevida livre de doença maior em pacientes em uso de dexametasona. A sobrevida global

em cinco anos teve resultado similar. Não houve diferença na proporção de remissão medular ao final da fase de IR entre os dois grupos de GC (McNEER; NACHMAN, 2010).

Durante a terapia de IR, a dexametasona é associada a maior toxicidade. Os pacientes que receberam dexametasona durante essa fase apresentaram maior índice de mortalidade (TEUFFEL et al., 2011). Não se sabe ainda a causa exata da maior toxicidade pela dexametasona (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; INABA; PUI, 2010).

O uso dos GC causa osteonecrose em alguns pacientes. Esse é um dos eventos mais comuns de toxicidade induzida pelo tratamento, particularmente nos pacientes de idade maior que 10 anos. A grande maioria dos casos de osteonecrose ocorre nos primeiros 2 anos do tratamento. A incidência de osteonecrose induzida por GC varia amplamente; a idade continua sendo o fator de risco mais significativo, com a necrose sintomática ocorrendo em 10% a 30% das crianças acima de 10 anos de idade. Essa condição pode resultar em debilidade e, conseqüentemente, afetar a qualidade de vida do paciente; a osteonecrose induzida por GC frequentemente demanda intervenção cirúrgica (KAROL et al., 2015). A dexametasona aumenta significativamente o risco de desenvolvimento dessa condição, e é mais frequente nas meninas com idade superior a dez anos (HYAKUNA et al., 2014). Sua patogênese ainda não é bem conhecida, mas é sabido que está atrelada ao aumento da pressão intraóssea secundária à hipertrofia dos adipócitos, estado protrombótico, apoptose de endotélio, osteoblastos e osteoclastos, reparo ósseo comprometido e dano vascular (McNEER; NACHMAN, 2010).

Estudos recentes descobriram que a incidência de hiperglicemia é um dos fatores de risco que podem interferir no prognóstico; tal condição pode afetar diretamente o crescimento celular e induzir processo de resistência a drogas por parte das células neoplásicas (ZHANG et al., 2013). Os pacientes portadores de LLA do subtipo T estão mais propensos a apresentar uma pior resposta aos GC que os pacientes do subtipo B. A morfologia do aspirado da medula óssea no D15 da IR é um fator preditivo bem estabelecido, e pacientes com 25% ou mais de células blásticas na medula óssea geralmente têm uma menor taxa de sobrevida (WEI et al., 2015).

1.4.1.2. L-ASPARAGINASE

A L-asparaginase é encontrada em bactérias como *Escherichia coli* (*E. coli*) ou *Erwinia chrysantheme* dentre outras, porém, nem todas têm atividade antitumoral. (GUILLEME et al., 2013). Além das formas nativas, existe o PEG-L-asparaginase, que é a L-asparaginase derivada da *E. coli* conjugada com um grupo polietilenoglicol e desenvolvida com o objetivo de melhorar as características farmacocinéticas.

Apesar de mesma efetividade e menor toxicidade, o custo do tratamento com o preparado da *Erwinia chrysanthemi* é significativamente superior (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007; PALMA et al., 2013). Por volta de 1960, a L-asparaginase era inicialmente administrada como agente único no tratamento da LLA e era efetiva na remissão completa em até 60% dos casos. Na década seguinte, alguns estudos demonstraram melhora na sobrevida livre de doença em crianças e adolescentes com LLA quando L-asparaginase era utilizada associada a GC na fase de IR e na fase de consolidação tardia da quimioterapia (KEARNEY et al., 2009). Embora tenha sido uma das maiores contribuições para a LLA nos últimos 50 anos, seu uso ainda é marcado pelos seus efeitos colaterais, já que a depleção desse aminoácido também se associa a uma menor síntese de proteínas, como albumina, insulina e outras que interferem no processo da coagulação e fibrinólise, o que pode originar trombose, pancreatite ou hiperglicemia. Além disso, por sua origem bacteriana, existe a desvantagem das reações de hipersensibilidade e da formação de anticorpos (GUILLEME et al., 2013).

Problemas relacionados a imunodeficiência e a disfunções hepáticas agudas são os maiores efeitos adversos no uso da L-asparaginase no tratamento da LLA. Durante o tratamento, trombose venosa em crianças tem sido relatada. Pacientes adolescentes com leucemia desenvolvem trombose cerebral por conta do uso desta droga. A deficiência de hormônio do crescimento, especialmente em crianças, tem sido associada a um aumento do risco de trombose em pacientes com LLA em tratamento; desordens tromboembólicas em pacientes pediátricos com LLA ocorrem em virtude de uma desregulação dos níveis séricos de trombina e protrombina após o tratamento com L-asparaginase. Essa medicação também tem sido associada a toxicidade corneana nos pacientes em uso da L-asparaginase associada aos GC; sensação de corpo estranho, borramento visual, dor ocular e hiperemia conjuntival bilateral são os sintomas relatados mais comuns. Isquemia do miocárdio decorrente do uso da L-asparaginase é outro fenômeno que tem sido descrito em pacientes com LLA (ALI et al; 2016). Encefalopatia tem sido relatada, apesar de ainda não haver uma relação precisa entre

essa droga e neurotoxicidade. A encefalopatia posteriormente reversível é um dos tipos de encefalopatia às vezes notados em pacientes com LLA. A grande maioria dos casos documentados desse tipo de encefalopatia ocorre durante a IR; nessa fase do tratamento, tem-se observado também a ocorrência de hipertensão causada por GC, que geralmente se resolve sem grandes complicações na maioria dos casos. Níveis séricos elevados de amônia, decorrentes da quebra da asparagina pela L-asparaginase em ácido aspártico e amônia, são, às vezes, associados à encefalopatia nos pacientes em uso dessa droga (HIJIYA et al.; 2016).

Prejuízos no funcionamento do SNC associados a agitação, alucinações, desorientação, convulsões e coma têm sido notificados. Os sintomas neurológicos pioram após a administração de L- asparaginase, e esta substância tem sido relacionada a reações de hipersensibilidade decorrentes da produção de elevadas quantidades de IgG 3 e anticorpos, os quais estão atrelados a altos riscos de anafilaxia. Vários estudos claramente indicam que a asparaginase produzida pela *E. coli* causa mais hipersensibilidade que as derivadas da *Erwinia sp* (ALI et al; 2016).

1.4.2. INTENSIFICAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO

A terapia de intensificação é iniciada após o final da IR e tem como função a erradicação das células leucêmicas residuais. Altas doses de metotrexate associadas com mercaptopurina fazem parte dessa fase, que tem duração de 20 semanas. O resgate com ácido folínico é necessário após o uso do metotrexate nessa fase; no entanto, o uso excessivo pode reduzir a ação da droga e aumentar o risco de recaída. A fase de consolidação é realizada após o término da intensificação e é composta de citarabina, vincristina, L-asparaginase e GC (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013).

1.4.3. MANUTENÇÃO

A fase de manutenção caracteriza-se pelo uso semanal do metotrexate e doses diárias de mercaptopurina associado com pulsos de dexametasona e vincristina a cada oito semanas (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Muitos pesquisadores defendem que as doses das drogas sejam ajustadas para manter a contagem de leucócitos abaixo de 3.000/L e a

contagem de neutrófilos entre 500 e 1.500/L para assegurar dose adequada para controle da doença, durante a fase de manutenção (PUI; EVANS, 2006).

1.5. COMPLICAÇÕES

Com o desenvolvimento de regimes mais agressivos de quimioterapia para doenças hematológicas, a sobrevida dos pacientes com leucemias agudas melhorou, chegando a atingir mais de 80% de sobrevida em cinco anos (LIGHTFOOT et al., 2012). A imunodepressão como consequência da intensificação do tratamento torna os pacientes susceptíveis a infecções (PANCERA et al., 2004).

Nos últimos anos, estudos começaram a demonstrar que alterações metabólicas como a hiperglicemia eram fator de mau prognóstico nas leucemias agudas, aumentando a mortalidade. Outras alterações metabólicas podem ocorrer durante o tratamento e ainda há poucos estudos sobre o impacto das mesmas no prognóstico. A hipertrigliceridemia pode ocorrer em decorrência do uso associado de L-asparaginase e GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). O aumento das enzimas tissulares hepáticas, alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), no início do tratamento pode levar à necessidade de redução de doses de quimioterápicos, o que pode ter impacto na resposta ao tratamento (SEGAL et al., 2010).

1.5.1. INFECÇÕES

Neutropenia é identificada como contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^3/\text{dL}$. Neutropenia grave é definida como contagem de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^3/\text{dL}$ (FREIFELD et al., 2011). Processo infeccioso pode ocorrer em qualquer fase do tratamento, porém é mais comum durante a IR. Alguns autores relatam que as infecções aparecem com maior frequência no começo do tratamento, antes de o paciente atingir a remissão da doença (AFZAL et al., 2009). Há um maior risco de aparecimento de infecção durante neutropenia grave na presença de mucosite, quando se está em uso de cateter venoso central e pela imunodeficiência causada pelo tratamento quimioterápico e pela própria doença (AFZAL et al., 2009; CHRISTENSEN et al., 2005; TANAKA et al., 2009). A taxa de

mortalidade nos pacientes em tratamento para LLA na fase de IR tem diminuído, mas ainda é de 1 a 3% entre as crianças e de 3 a 11% na população adulta (AFZAL et al., 2009).

A febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção. Portanto, todo paciente neutropênico febril deve ser imediatamente avaliado com história detalhada, obtenção de cultura sanguínea e administração de antibioticoterapia empírica. Sítios comuns de infecção incluem pele, local de inserção de cateter, cavidade oral, pulmões, abdome, genitália e região perianal (KENG; SEKERES, 2013).

Gram negativos são uma categoria de patógenos que mais frequentemente se associam à bacteremia nos neutropênicos febris, sendo *E.coli* o microrganismo mais frequentemente isolado. Dentre os gram positivos, *Staphylococcus aureus* é o mais comum e, entre os fungos, *Candida albicans*. A utilização de antibioticoterapia empírica precoce associada a cuidados de suporte representam as principais medidas na redução da mortalidade desses pacientes (BISWAL; GODNAIK, 2013; KARANWAL et al., 2013).

Em estudo conduzido por Özdemir et al. (2016), foi demonstrado que a Neutropenia Febril e as infecções fúngicas, especialmente, foram as causas mais comuns de mortalidade; tem-se relatado uma taxa de mortalidade por candidíase sistêmica de aproximadamente 50%, ao passo que a taxa relativa à aspergilose invasiva gira em torno de 80% a 100%. Dentre as infecções que puderam ser evidenciadas microbiologicamente, infecções bacterianas foram as mais comuns.

A frequência de Neutropenia Febril tem aumentado no decorrer dos últimos anos por conta do aumento da intensidade do tratamento; essa condição se desenvolve mais frequentemente em pacientes de alto risco e que, portanto, recebem tratamento mais intensivo, além de em pacientes que não entram em remissão da doença a despeito da terapêutica instituída (ÖZDEMIR et al.; 2016).

Para a determinação da escolha da via e duração da antibioticoterapia, deve ser feita uma avaliação de risco de óbito. Pacientes de baixo risco são aqueles que tiveram neutropenia anterior breve (com menos de sete dias de duração), sem ou com poucas comorbidades, os quais são candidatos a terapia empírica via oral, sendo recomendada a combinação entre

ciprofloxacina e amoxicilina/clavulonato. São considerados pacientes de alto risco os que apresentam história de neutropenia anterior prolongada (duração maior que sete dias) e com contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1000 células/dL e/ou comorbidade importante. Esses pacientes devem ser internados para antibioticoterapia empírica. Para monoterapia, é recomendado o uso de agentes anti-pseudomonas beta-lactâmicos, como cefepime e os carbapenêmicos. Outros antimicrobianos, como aminoglicosídeos, fluorquinolonas e/ou vancomicina, podem ser adicionados ao regime inicial para o tratamento de complicações, ou nos casos de suspeita de resistência ao tratamento inicial (FREIFELD et al., 2011). Alguns estudos sugerem a importância da profilaxia com antifúngico e antibiótico para pacientes submetidos à quimioterapia intensiva. O uso de voriconazol associado com ciprofloxacina reduziram as taxas de sepse e infecção fúngica disseminada, quando iniciados em pacientes que vão ser submetidos a tratamento quimioterápico intensivo, e, portanto, sujeitos a períodos de neutropenia prolongada (YEH et al., 2014). Com a antibioticoterapia adequada associada ao o tratamento de suporte clínico, o risco de mortalidade geral por Neutropenia Febril é extremamente baixo (LAM et al.; 2015).

1.5.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS

1.5.2.1 HIPERGLICEMIA

Potenciais causas da hiperglicemia incluem a disfunção das células beta-pancreáticas causada por drogas como a L-asparaginase, consequentemente levando a um aumento da resistência à insulina, e a ocorrência de gliconeogênese hepática induzida por GC. O espectro de hiperglicemia pode variar desde episódios isolados de hiperglicemia transitória até mesmo complicações severas com risco importante de morte, tais como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico (TSAI et al.; 2015).

Além do estímulo à gliconeogênese hepática já citado, os GC podem induzir hiperglicemia através de outros mecanismos, tais quais a inibição da secreção de insulina e a diminuição da utilização periférica da glicose. Hiperglicemia tem sido relatada em cerca de 1-2% dos pacientes tratados com L-asparaginase, especialmente quando se utiliza o preparado produzido a partir da *E coli* (ALVES; CHAVES; SOUZA, 2007). Essa droga, além de causar

lesão nas células beta pancreáticas, também reduz a síntese de insulina através da depleção da asparagina. Outro mecanismo através do qual a L-asparaginase causa hiperglicemia é a sua interferência negativa na função do receptor da insulina por causar redução da expressão destes. Hiperglicemia é mais comum durante as fases do tratamento em que a L-asparaginase e os GC são administrados em associação e em altas doses (HIJIYA et al.; 2016). Porém, essa administração combinada desse quimioterápico com GC na IR torna difícil atribuir a causa da hiperglicemia a uma dessas duas drogas em particular (TSAI et al.; 2015).

Tal uso concomitante dessas medicações pode produzir sinergicamente hiperglicemia e pancreatite (BAILLARGEON et al., 2005; CLORE; THURBY-HAY, 2009; ULLASTRE; PÉREZ, 2011; PALMA et al., 2013). Apesar de o mecanismo patogênico da pancreatite por essa interação medicamentosa ainda ser desconhecido, a redução da síntese proteica resultante da depleção da asparagina pela L-asparaginase tem sido associada a essa desordem. Em ensaios clínicos recentes, pancreatite tem sido relatada em 2% a 18% dos pacientes em curso do uso de seu uso no tratamento da LLA (HIJIYA et al.; 2016).

Pelo fato de a L-asparaginase e os GC serem comumente usados durante a IR nos pacientes pediátricos portadores de LLA, dadas as interferências já descritas destas na produção, na liberação e nas funções da insulina, a hiperglicemia decorrente do tratamento é uma complicação comum nessas crianças; há relatos de taxas de ocorrência de 4% a 20% de hiperglicemia, ou até mesmo de taxas de aproximadamente 56% em alguns estudos (ZHANG et al., 2013).

A maioria dos episódios de hiperglicemia ocorre durante a IR, ao passo que nas fases seguintes há um discreto aumento da glicemia, ou os níveis de glicemia até mesmo permanecem normais (PALMA et al., 2013). Bang et al. (2012), porém, encontraram um nível de glicose mais elevado antes do início do tratamento de manutenção após ser completada a quimioterapia intensiva sequencial, que inclui IR, intensificação e consolidação tardia.

Tsai et al. (2015) conduziu um estudo que mostrou que a hiperglicemia ocorreu com mais frequência na primeira semana após o início do uso da prednisona. O pico de glicemia aleatória diminuiu significativamente em seis a 12 meses após a conclusão do tratamento, retornando para níveis normais. Parece haver piora no prognóstico da LLA quando se associa

hiperglicemia à doença de base. A detecção e tratamento precoces da hiperglicemia são considerados passo chave na prevenção da ocorrência do coma hiperosmolar hiperglicêmico e da cetoacidose diabética, complicações agudas já descritas anteriormente (CRAIG; HATTERSLEY; DONAGHUE, 2009; ROBERSON et al., 2009).

Zhang et al. (2013) demonstraram que o prognóstico dos pacientes pediátricos portadores de LLA que apresentaram hiperglicemia durante a IR foi pior que o prognóstico daqueles nos quais a hiperglicemia não ocorreu; a sobrevida em 5 anos, assim como a taxa de sobrevida em 5 anos livre de recorrência de doença, foram significativamente menores nesses pacientes. Por esse motivo, na prática clínica, especialmente na população que já apresenta alto risco para desenvolver hiperglicemia, o monitoramento da glicemia deve ser realizado com atenção durante a IR de modo a prevenir sua ocorrência.

Em um estudo feito por Tsai et al. (2015), a idade foi demonstrada como o mais importante fator relacionado à hiperglicemia durante o tratamento. Aproximadamente 40% dos pacientes acima de 10 anos de idade desenvolveram hiperglicemia, ao contrário de apenas 3,2% daqueles com idade abaixo de 10 anos. Um grande aumento da prevalência de hiperglicemia nos pacientes adolescentes também tem sido relatado em estudos prévios conduzidos nos EUA e no Canadá. Isso pode refletir um aumento da resistência à insulina devido à influência dos hormônios sexuais durante o desenvolvimento puberal. A magnitude da resistência à insulina pode ser agravada por um ganho de tecido adiposo durante esse período de transição física da puberdade. Obesidade é a maior e mais comum causa de resistência insulínica na faixa etária pediátrica, justamente por conta do excesso de tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo visceral; é considerada o maior fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios do metabolismo da glicose e de síndrome metabólica na juventude. Nos pacientes em tratamento de LLA, o monitoramento das glicemias deveria ser realizado com vigilância, particularmente na primeira semana do início da prednisona, e notadamente nos pacientes adolescentes e obesos (TSAI et al; 2015).

Glicemia de jejum acima de 110 mg/dl no D8 da IR poderia servir como parâmetro para incitar a necessidade do uso de estratégias de modo a prevenir o desenvolvimento de hiperglicemia transitória em pacientes pediátricos em tratamento de LLA (GATZIOURA et al.; 2016).

1.5.2.2 HIPERTRIGLICERIDEMIA

Hipertrigliceridemia transitória é complicação frequentemente associada ao uso de L-asparaginase, especialmente quando combinada ao uso de GC (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012). Salvador et al. (2012) analisaram 122 pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e tratados com glicocorticoide e L-asparaginase, com nível de triglicerídeos normal ou próximo ao nível de normalidade ao diagnóstico, e encontraram 33,6% de pacientes que se apresentaram com hipertrigliceridemia e sem sintomas clínicos durante a terapia de indução. Na presença de hipertrigliceridemia, os triglicerídeos são hidrolisados no pâncreas pela enzima pancreática lipase. Os ácidos lipídicos que são assim formados podem causar injúria celular acinar, ativação do tripsinogênio e iniciar uma pancreatite (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

O uso da L-asparaginase está associado a várias anormalidades do metabolismo dos lipídeos, incluindo a hipertrigliceridemia. GC são agentes adipocinéticos que alteram a síntese lipídica, a liberação e o metabolismo destes, contribuindo assim para a elevação transitória dos níveis séricos dos triglicerídeos; essa elevação transitória é mais frequente em pacientes que recebem altas doses de L-asparaginase e GC em associação. Esse tratamento combinado resulta em hipertrigliceridemia em aproximadamente 67% dos pacientes em uso de L-asparaginase durante o tratamento (HIJIYA et al.; 2016).

A ocorrência simultânea de parotidite e anormalidades no metabolismo dos lipídeos também tem sido observada durante o uso da L-asparaginase. Os primeiros relatos mostraram que os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos diminuíram na maioria dos pacientes; posteriormente, hiperlipidemia e hipercolesterolemia foram relatados. Em vários estudos, hipertrigliceridemia foi observada na maioria das crianças, e também em alguns poucos casos de pacientes adultos em tratamento com L-asparaginase (ALI et al.; 2016).

Não há um consenso sobre quando ou como se deve iniciar o tratamento para a hipertrigliceridemia nos casos associados ao uso de L-asparaginase. As modalidades de tratamento incluem restrição dietética, uso de fibratos, estatinas, infusão de insulina-glicose, de heparina e plasmaferese. Normalmente, os níveis de triglicerídeos diminuem significativamente em alguns dias (RAJA; SCHMIEGELOW; FRANDSEN, 2012).

1.5.2.3 ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

As enzimas hepáticas, facilmente mensuráveis, são uma ferramenta de baixo custo para a detecção de doença hepática assintomática. No entanto, os níveis superiores normais de ALT e AST na população pediátrica não estão bem estabelecidos e provavelmente estão superestimados, pois derivam de estudos feitos na década de 1980, não tendo sido excluídos do grupo saudável os casos de infecção crônica por vírus C nem de esteatose hepática não alcoólica (KUMAR; AMARAPURKAR; AMARAPURKAR, 2013; PARK et al, 2012).

Segal et al. (2010) relataram enzimas hepáticas alteradas ao diagnóstico em mais de um terço dos pacientes, e icterícia em menos de 5%. A presença de hepatite foi associada ao subtipo células T, contagem de glóbulos brancos e lactato desidrogenase (LDH) elevados, presença de massa mediastinal, idade avançada ao diagnóstico, sexo feminino, ácido úrico elevado e ausência de hepatoesplenomegalia. A manifestação hepática mais comumente encontrada ao diagnóstico de LLA na faixa pediátrica é a hepatoesplenomegalia assintomática, relatada em cerca de 68% dos pacientes (FREI et al., 1963; MARGOLIN; STEUBER; POPLACK, 2006). Durante o tratamento pode-se encontrar alteração bioquímica hepática, compatível com hepatite, que usualmente reflete lesão hepática secundária a complicações da quimioterapia, como infecção, doença veno-oclusiva ou isquemia (SULKES; COLLINS, 1987; ZIMMERMAN, 1999). O espectro de envolvimento hepático em crianças portadoras de LLA envolve elevação de enzimas hepáticas sem icterícia, icterícia com disfunção hepática e falência hepática avançada (FELICE et al., 2000; LEVENDOGLU-TUGAL et al., 1999). Em autópsia de 23 pacientes com diagnóstico de leucemia ou linfoma não tratados, a maioria evidenciou infiltração portal e sinusoidal do fígado, com infiltrado leucêmico e graus variáveis de fibrose e esteatose (SCHEIMBERG et al., 1995).

O uso de L-asparaginase está mais associado a distúrbios de função hepática e das transaminases hepáticas, assim como à elevação da bilirrubina e da fosfatase alcalina. O mecanismo de ação através do qual a L-asparaginase causa disfunção hepática é desconhecido; contudo, acredita-se que a redução da síntese proteica decorrente do seu uso no tratamento seja um fator determinante. O grau de disfunção hepática nos pacientes em tratamento como efeito colateral dessa droga ainda é incerto, já que vários regimes de

quimioterapia incluem várias outras drogas com potencial hepatotóxico, a exemplo dos GC e das antraciclinas. Níveis elevados de transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubina tem sido relatados em 30% a 60% dos pacientes em uso de L-Asparaginase durante o tratamento da LLA (HIJIYA et al.; 2016).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFZAL, S. et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 12, p.1064-8, Dec. 2009.

ALI, U. et al. L-asparaginase as a critical component to combat acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a novel approach to target ALL. **European journal of pharmacology**, v. 771, p. 199-210, 2016.

ALVES, C.; CHAVES, C.; SOUZA, M. Diabetes melito transitório relacionado à terapia com L-Asparaginase. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 4, p. 635-8, 2007.

ASSELIN, B. L.; GAYNON, P.; WHITLOCK, J. A. Recent advances in acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: an expert panel discussion.

BAILLARGEON, J. et al. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 45, n. 7, p. 960-3, Dec. 2005.

BANG, K. W. et al. Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Korean J. Pediatr.**, v. 55, n. 4, p. 121-7, Abr. 2012.

BISWAL, S.; GODNAIK, C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. **Ecancermedicalsecience**, v. 7, p. 310, Apr. 2013.

BRAND, H. et al. Leucemia de células T do adulto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 375-83, 2009.

BRASIL. Decreto nº 6135 - Presidência da República de 26/06/2007. Available:http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm Accessed 2014.

CAZÉ, MO.;BUENO,D; SANTOS, MEF. Estudo Referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA** v.30(1): 5-12, 2010.

CEPPI, F. et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. **PloS one**, v. 11, n. 9, p. e0160310, 2016.

CHESELLS, J. M. et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 123, n. 3, p. 396–405, Nov. 2003.

CHRISTENSEN, M. S. et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. **Br. J. Haematol.**, v. 131, n.1, p. 50-8, 2005.

CLORE, J. N.; THURBY-HAY, L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Endocr. Pract.**, v. 15, n. 5, p. 469-74, July-Aug. 2009.

CRAIG, M.; HATTERSLEY, A.; DONAGHUE, K. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr. Diabetes**, v. 10, p. 3- 12, Set. 2009. Supplement 12.

DEN BOER, M. L. et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. **Lancet Oncol.**, v. 10, n. 2, p. 125-34, Feb. 2009.

DONATTI, T. L. et al. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 4-12, 2011.

ESPARZA, S. D.; SAKAMOTO, K. M. Topics in Pediatric Leukemia – Acute Lymphoblastic Leukemia. **Med. Gen. Med.**, v. 7, n. 1, p. 23, 2005.

EVANS W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 2, p. 166-78, Jan. 2006.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 02, p. 91-8, 2004.

FELICE, M. S. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as acute hepatic failure in childhood. **Leukemia Lymphoma**, v. 38, n. 5-6, p. 633-7, Ago. 2000.

FREI, E. et al. Renal and hepatic enlargement in acute leukemia. **Cancer**, v. 16, p. 8, 1089-92, Ago.1963.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, vol. 52, n. 4, p. e56- e93, 2011.

GABE, C; ALMEIDA, D. R.; SIQUEIRA, L. O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 74-9, 2009.

GATZIOURA, I. et al. Glucose Levels Before the Onset of Asparaginase Predicts Transient Hyperglycemia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 63, n. 7, p. 1181-1184, 2016.

GONZÁLEZ, E. P.; CASAS, F. V.; CALERO, J. S. Leucemia linfóide aguda: sintomatología de inicio orientativa a su diagnóstico. **Vox Paediatrica**, v. 7, p. 162-5, 1999.

GUILLEME, C. M. et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa em pediatria. **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 79, n. 5, p. 329.e1-329.e11, Nov. 2013.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, vol. 84, n. 4, p. S52-7, ago. 2008. Suplemento 4.

HIIYA, N.; VAN DER SLUIS, I. M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia & lymphoma**, v. 57, n. 4, p. 748-757, 2016.

HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2013. Disponível em <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010>. Acesso em: 30 out. 2014.

HYAKUNA, N. et al. Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese childhood cancer and leukemia study group. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.36, n. 1, p. 22-9, Jan. 2014.

IBAGY, A. et al. Leucemia linfoblástica aguda em lactentes: 20 anos de experiência. **J. Pediatr., Rio de Janeiro**, v. 89, n. 1, p. 64-9, 2013.

INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-55, June 2013.

INABA H.; PUI C. H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. **The lancet oncology**, v. 11, n. 11, p. 1096-1106, 2010.

JEHA, S.;_____. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 23, n. 5, p. 973-90, 2009.

KAPOOR, A. et al. Analysis of outcomes and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia patients treated by MCP841 protocol: A regional cancer center experience. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 15, 2016.

KARANWAL, A. B. et al. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. **Indian J. Med. Paediatr. Oncol.**, v. 34, n. 2, p. 85-8, Apr. 2013.

KAROL, S. E. et al. Genetics of glucocorticoid-associated osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 126, n. 15, p. 1770-1776, 2015.

KEARNEY, L. et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 113, n. 3, p. 646-8, Jan. 2009.

KENG, M. K.; SEKERES, M. A. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. **Curr. Hematol. Malig. Rep.**, v. 8, n. 4, p. 370-8, Dec. 2013.

KUMAR S, AMARAPURKAR A, AMARAPURKAR D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India. **Indian J Med Res.**, v. 138, n. 6, p. 894-9, Dec. 2013.

LAM, J. C. et al. Causative Pathogens of Febrile Neutropaenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 44, n. 11, p. 530-534, 2015.

LAM, J. C. et al. Causative Pathogens of Febrile Neutropaenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 44, n. 11, p. 530-534, 2015.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 2, p. 108-15, 2010.

LEVENDOGLU-TUGAL, O. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as leukemic hepatitis. **Int. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v. 6, p. 89-93, 1999.

LICÍNIO, M. A.; SILVA, M. C. S. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mielóide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 6, p. 476-81, 2010.

LIGHTFOOT, T. J. et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: The impact of social inequality in the United Kingdom. **Eur. J. Cancer**, v. 48, n. 2, p. 263- 9, Jan. 2012.

MARGOLIN, J. F.; STEUBER, C. P.; POPLACK, D. G. Acute lymphoblastic leukemia. In: PIZZO, P. A., POPLACK, D. G. (Ed.). **Principles and practice of pediatric oncology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. cap. 3, p. 538-90.

MCNEER, J. L.; NACHMAN, J. B. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. **Br. J. Haematol.**, v. 149, n. 5, p. 638-52, Jun 2010.

MORANDO, J. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 5, p. 350-7, 2010.

MÖRICKE A. et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. **Blood**, v.111, p. 4477–4489, Mai. 2008.

NORONHA, E. P. et al. Immunophenotypic characterization of acute leukemia at public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 129, no. 6, p. 392-401, Dez. 2011.

ÖZDEMİR, N. et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. **Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi**, v. 51, n. 2, p. 79, 2016.

PALMA, P. et al. Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda em tratamiento con L-asparaginasa. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 84, n. 4, p. 387-95, Jul. 2013.

PANCERA, C. F. et al. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 439- 43, Out./Dez. 2004.

PARK, S. H. et al. Aminotransferase upper reference limits and the prevalence of elevated in the Korean adolescent population. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 55 n.6, p. 668-72, Dec. 2012.

PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticóides: revisão da literatura. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.

PUI, C. H. et al. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute. **Ann. Hematol.**, v 83, S 124- S126, 2004.

PUI, C. H. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?. **Blood**, v. 120, n. 6, p. 1165-1174, 2012.

PUI, C. H.; ROBISON, L. L.; LOOK A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1030-1043, 2008.

QUINTANILLA-FLORES D. L. et al. Acute Pancreatitis and Diabetic Ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **Case Rep Oncol Med.**, v. 2014, Feb. 2010.

QURESHI, A. K.; HALL, G. W. Leukaemias: a review. **Paediatrics and Child Health**, v. 23, n. 11, p. 461-6, Nov. 2013.

RAINER, J. et al. Glucocorticoid-regulated microRNAs and mirtrons in acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 4, p. 746-52, 2009.

RAJA, R. A. et al. Asparaginase-associated pancreatitis is not predicted by hypertriglyceridemia or pancreatic enzyme levels in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 64, n. 1, p. 32-38, 2017.

RAJA, R. A.; SCHMIEGELOW, K.; FRANDSEN, L. Asparaginase-associated pancreatitis in children. **British Journal of Haematology**, v. 159, n. 1, p. 18-27, Oct. 2012.

ROBERSON et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 2, p. 245-50, Feb. 2009.

ROBERSON et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v. 23, n. 2, p. 245-50, Feb. 2009.

SALVADOR, C. et al. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and LAsparaginase during induction chemotherapy. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 59, n. 4, p. 771, Oct. 2012.

SCHEIMBERG, I. B. et al. Pathology of the liver in leukemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. **Histopathology**, v. 26, n. 4, p. 311-21, Apr. 1995.

SEGAL, I. et al. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, v. 55, n. 3, p. 434-9, Sept. 2010.

SILVERMAN, L. B.; SALLAN, S. E. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 10, n. 4, p. 290-6, July 2003.

SULKES, A.; COLLINS, J. M. Reappraisal of some dosage adjustment guidelines. **Cancer Treat. Reports**, v. 71, n. 3, p. 229-33, Mar. 1987.

TANAKA, F. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. **Int. J. Hematol.**, v. 90, n. 3, p. 311-7, Oct. 2009.

TEUFFEL, O. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Leukemia**, v. 25, n. 8, p. 1232-8, Aug. 2011.

TSAI, M. C. et al. Risk Factors for Hyperglycemia During Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia Among Taiwanese Children. **Pediatrics & Neonatology**, v. 56, n. 5, p. 339-345, 2015.

TUCCI, F.; ARICÒ, M. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 93, n. 8, p. 1124-8, Aug. 2008.

ULLASTRE I. S.; PÉREZ. P. A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. **Semin. Fund. Esp. Reumatol.**, v. 12, n. 3, p. 83-90, jul-sept. 2011.

VIANA, S. S. Mortalidade por leucemia linfóide aguda: resultados de uma coorte de 35 anos na Região Nordeste do Brasil. 2015.

WEI, W. et al. Prediction of outcomes by early treatment responses in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study in China. **BMC pediatrics**, v. 15, n. 1, p. 1, 2015.

XAVIER H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, S1, Oct. 2013.

YEH, T. C. et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. **Cancer**, v. 120, n. 8, p. 1255-62, Apr. 2014.

YEOH, A. E. J. et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. **Lancet Oncol.**, v.14, p. e508–23, 2013.

ZHANG, B. H. et al. Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 15, n. 20, p. 8855-8859, 2013.

ZIMMERMAN, H. J. Hepatotoxic effects of oncotherapeutic agents. In:_____. **The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver**. 2nd ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins,1999. p. 621–642.

II. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

The **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, the official scientific publication of the Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Associazione Italo-Brasileana di Ematologia and Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica aims to promote scientific development in Hematology, Transfusion Medicine and related areas. All manuscripts, after initial acceptance by the editors, will be sent for analysis by two peer reviewers. Anonymity is guaranteed throughout the evaluation process. When considered necessary, a list of modifications will be sent to authors to correct their work or justify their decision not to do so.

The responsibility for opinions expressed in articles is solely of the authors.

Manuscripts should not be submitted simultaneously to more than one journal. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Reproduction, in full or partial, translated into other languages requires prior permission of the editors.

The journal publishes the following sessions: Original Article, Special Article, Review Article, Updates in the Specialty, Case report, Letter to the Editor, Images in Clinical Hematology, Editorial, Scientific Comment and What is the Evidence. Other types of publications of interest in the area will be published at the discretion of the editors. All manuscripts must be submitted in English.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

General information

For any manuscript to be evaluated, it must be accompanied by the following documentation:

- Conflict of interest: Situations that may improperly influence the development or the conclusions of the work such as participation in drug- or equipment-producing companies

cited or used in the work, as well as competitors of these companies should be mentioned. Financial assistance, payments received for consultancies, relationships related to employment, etc. are also considered sources of conflict.

- Approval of the study by a Research Ethics Committee recognized by the National Research Ethics Committee (CONEP);
- Articles that deal with clinical research involving human beings must include a statement in the Methods Section that all study participants signed an informed consent form. Authors should also confirm that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised in 2008;
- For works involving animal experimentation, the authors should confirm in the Methods Section that the study followed the rules contained in the Ethical Code for Animal Experimentation of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] and the principles of the Brazilian College of Animal experimentation - COBEA (www.cobea.org.br). Authors must complete the Declaration - Statement of Human and Animal Rights. All randomized controlled trials and clinical trials submitted for publication must be registered in a clinical trials database. This is a guideline of the International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR) of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The instructions for the registry are available at <http://www.icmje.org/clintrialup.htm> and registration can be attained in the Clinical Trials Database of the National Library of Medicine available at <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Technical requirements

1. **Article identification:** a) A concise however informative title; b) Complete names of authors without abbreviations and their institutions; c) Department and official name of the institution(s) to which the work should be attributed; d) Name, full address including telephone and e-mail of corresponding author; e) financial support (if any).
2. **Abstract and keywords:** Abstract in English of not more than 250 words. For Original Articles this should be structured with background, method, main results and conclusion. For the other article types, the abstract need not be structured but should contain information illustrating the importance of the work. Specify up to five keywords, which define the theme of the paper. The keywords should be based on MeSH (Medical Subject Headings) from the

National Library of Medicine available at: <http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>. For clinical trials, indicate the International Clinical Trials Registry Number below the summary.

3. Manuscript content:

- a) Original Article:** Used to publish the results of scientific research, it must be original and should comprise the following: Introduction, Objective, Method, Results, Discussion, Conclusion and References. The work should not exceed 4000 words (including references), up to 6 authors, up to 7 tables, illustrations and photos and up to 30 references;
- b) Special Article:** With the same structure as original articles, Original Articles are reclassified by the Editor depending on their importance;
- C) Review Articles:** narrative reviews addressing an important issue in the specialty. These articles should not exceed 5000 words (including references), a maximum of 7 tables, Figures and Photos and up to 60 references;
- d) Update in the Specialty:** on a theme, method, treatment, etc. It must contain a brief history of the topic, its current state of knowledge and the reasons for the work; study methods (data sources, selection criteria), hypotheses, study lines, etc., criteria similar to review articles;
- e) Case Report:** should have an introduction with a brief literature review, a description of the case showing significant results for the diagnosis and differential diagnoses (if any), discussion or comments and references. It should not exceed 1800 words, two tables, illustrations and photographs, up to four authors and ten references;
- f) Letters to the Editor:** a maximum of 1000 words (including references), three authors, and two illustrations;
- g) Images in Clinical Hematology:** Maximum 100 words, two images, three authors and three references;
- h) Scientific comments:** will only be accepted by invitation of the editors.

4. Acknowledgements: Should be addressed to collaborators who deserve recognition, but whose participation does not justify their inclusion as an author such as technical assistants, as well as financial support received.

5. References: References should always be numbered in the order they appear in the text. The format must be based on the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” guidelines proposed by the International Committee of Medical Journal Editors and updated in 2009, as follows: the titles of journals should be abbreviated following the List of Journals Indexed in Index Medicus of the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite the first six authors after which add the words et al.

Examples of references: Printed documents

- **Journals:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Books:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.
- **Book chapters:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Annals:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatites B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. *Anais*. p.103.
- **Theses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

Electronic documents

- **Articles in Periodicals:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [cited 2010 Jun 10]; 32(1):23-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>
- **Books:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>
- **Illustrations and photos:** Must have a resolution of at least 1000 dpi. Color figures should be in CMYK and will be published in color only if essential and must be in TIFF, JPEG or CDR format. Do not send the figures within the text.
- **Tables:** should be numbered consecutively using Arabic numerals and cited in the text in numerical order. If the table requires special symbols, it should be sent as a high resolution image (1000 dpi) in TIFF or JPG format.

SUBMISSION

The submission of the manuscript must be via the website of the Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Journal of Hematology and Hemoterapy) www.rbhh.org. A copyright transfer form (available on the website) must be completed and signed by all authors and sent to the editorial office e-mail brazilbloodjournal@yahoo.com.br.

When a manuscript is accepted for publication, the author(s) will be requested to complete a conflict of interest form which must be sent to the editorial office. It is the responsibility of authors to obtain written permission to reproduce any previously published data included in the manuscript.

The editors can publish papers that do not exactly follow the instructions after careful evaluation always taking into account the interests of the readership.

Correspondence address:

Fernando Ferreira Costa

Editor in Chief

Rua Carlos Chagas, 480

Campinas, SP, Brazil

CEP: 13083-970

III.ARTIGO CIENTÍFICO:

ASSOCIAÇÃO ENTRE MORTALIDADE E HIPERGLICEMIA, ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS TISSULARES HEPÁTICAS, AMILASE E PERFIL LIPÍDICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Autores

Marcel José Cardozo Barros

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Yves Gláuber Silva dos Santos

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Leila Manoela Maurício Rodrigues de Lima

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe

Rosana Cipolotti

Professora Associada do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Instituição:

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Endereço: Rua Claudio Batista

S/Nº Sanatório - CEP: 49.060-100

Não há conflito de interesse

RESUMO

OBJETIVO: avaliar a ocorrência de hiperglicemia, alterações das enzimas tissulares hepáticas, amilase e perfil lipídico durante a fase de indução da remissão no tratamento de pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfóide Aguda, relacionando tais alterações às taxas de óbito desses pacientes tanto na própria indução da remissão quanto na fase de pós-indução.

MÉTODOS: estudo realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, em Aracaju, Sergipe. Foi feito um estudo de coorte com pacientes de até 19 anos de idade com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda confirmada por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea ou de sangue periférico no período de 1º de Fevereiro de 2008 até 30 de Outubro de 2016. Foram coletados exames laboratoriais durante a fase de indução da remissão (IR) nos respectivos dias de quimioterapia programados: glicemia no primeiro (D1), oitavo (D8), décimo quinto (D15), vigésimo segundo (D22), vigésimo oitavo (D28) e quadragésimo segundo (D42) dias de tratamento; as enzimas tissulares hepáticas estudadas foram alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e os lipídeos séricos foram colesterol total e triglicérides, os quais, juntamente com amilase pancreática sérica, foram avaliados nos primeiro (D1) e no último dia da IR (D42).

RESULTADOS: aproximadamente 15% dos pacientes com hiperglicemia na IR vieram a óbito nessa mesma fase do tratamento; dos restantes, na pós-indução, 41,7% vieram a óbito. Houve padrão semelhante ao da glicemia em relação aos óbitos dentre os pacientes com elevação das enzimas tissulares hepáticas durante a IR. Maiores percentuais de óbito foram observados na fase de pós-indução que na IR. Foram poucos os dados disponíveis quanto às elevações de amilase, colesterol e triglicérides. Porém, encontrou-se, assim como já descrito a respeito da glicemia e das alterações hepáticas, maiores taxas de óbitos na fase de pós-indução da remissão quando comparadas às taxas da fase de IR.

CONCLUSÃO: pode haver associação entre alguns marcadores de alterações metabólicas, principalmente entre hiperglicemia precoce e elevação precoce das enzimas tissulares hepáticas, e óbitos tardios (fase de pós-indução), indicando a necessidade de monitorização mais frequente sobretudo dos níveis de glicemia, da ALT e da AST durante todo o

tratamento. A confirmação desses achados pode permitir a identificação de um subgrupo de pacientes sob maior risco de morte associada ao tratamento, o que permitiria a implementação de medidas de proteção contra esse desfecho desfavorável.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia Linfóide Aguda, Hiperglicemia, Enzimas Tissulares Hepáticas, Amilase, Perfil Lipídico, Infância, Mortalidade, L-Asparaginase Glicocorticoide.

ABSTRACT

AIM: to evaluate the occurrence of hyperglycemia and elevation of tissue hepatic enzymes, amylase and serum lipids in the Induction of Remission on treatment of pediatric patients with Acute Lymphoid Leukemia, associating these disorders to patients' mortality rates in the induction of remission and in the post Induction.

METHOD: this study was developed on the Oncology Pediatric Service of Dr. Osvaldo Leite Oncology Center, in Aracaju, Sergipe. A cohort study was made involving patients up to 19 years old with Acute Lymphoid Leukemia confirmed by immunophenotyping of bone marrow aspirate or peripheral blood sample between February 1, 2008 and October 30, 2016. Were collected laboratory tests in the Induction of Remission at each scheduled chemotherapy day: blood glucose at first (D1), eight (D8), fifteenth (D15), twenty-second (D22), twenty-eight (D28), thirty-fifth (D35) and forty-second (D42) treatment days; tissular hepatic enzymes, serum pancreatic amylase and serum lipids were evaluated at first (D1) and last Induction of Remission's day (D42).

RESULTS: about 15% of patients with hyperglycemia in Induction of Remission died at this phase of treatment; among the remaining patients in post Induction, 41,7% died. Similar pattern happened to the deaths between those with tissular hepatic elevation in IR. Higher death percentages were observed in post Induction than in IR. Few amylase and serum lipids data were available, but as already described about blood glucose and tissular hepatic enzymes disorders, higher death rates in post Induction were found than in IR.

CONCLUSION: may exist association among some metabolic change markers, mainly between early hyperglycemia and early tissular hepatic enzymes elevation, and late deaths (post Induction phase), what suggests the need of more frequent glucose levels and tissular hepatic enzymes monitoring in all treatment; this fact would allow a implementation of protection measures against this unfavorable outcome.

KEYWORDS: Acute Lymphoid Leukemia, Hyperglycemia, Tissular Hepatic Enzymes, Serum Pancreatic Amylase, Serum Lipids, Childhood, L-Asparaginase, Glucocorticoid.

1. INTRODUÇÃO

Infecções são a principal causa de morbidade e de mortalidade relacionadas ao tratamento entre crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), tanto por aumentarem por si só o risco de morte durante a etapa inicial do tratamento, a Indução da Remissão (IR) quanto por elevarem as taxas de recaídas, as quais ocorrem por conta da interrupção do tratamento durante o quadro infeccioso [1]. Hiperglicemia (HG) é uma complicação associada ao aumento da mortalidade em pacientes que apresentam quadros infecciosos graves sem histórico de diabetes prévio, mas o seu real impacto na mortalidade de crianças e adolescentes com LLA ainda não está definido.

Pacientes com LLA apresentam maior risco de desenvolver HG, em virtude do uso de glicocorticoides (GC) em altas doses durante a IR, especialmente na primeira semana de quimioterapia em associação com a L-asparaginase, além do próprio estresse causado pela doença [2]. Em conjunto esses fatores incluem a disfunção das células beta-pancreáticas, que acarreta aumento da resistência à insulina, gliconeogênese hepática, e inibição da secreção de insulina com consequente diminuição da utilização periférica da glicose [1, 3].

Estudo anterior identificou que as taxas de ocorrência de hiperglicemia durante o tratamento de LLA variaram de 4 a 20%, podendo atingir 56% em subgrupos específicos, e identificou que o prognóstico desses pacientes foi pior: tanto a sobrevida global como a sobrevida livre de recorrência em cinco anos foram significativamente menores nesses pacientes [4].

O uso associado dos GC com a L-asparaginase relaciona-se também a anormalidades no perfil lipídico desses pacientes, tendo sido observado em estudo anterior o aumento de 33,6% nos níveis de triglicerídeos durante a fase de IR [1].

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de hiperglicemia, de alterações das enzimas tissulares hepáticas, da amilase e do perfil lipídico nos pacientes pediátricos portadores de LLA durante a fase de IR no tratamento, relacionando tais alterações às taxas de óbito desses pacientes tanto na própria IR quanto na fase de pós-indução.

2. MÉTODO

O estudo foi realizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, referência do Sistema Único de Saúde e único serviço público para tratamento oncológico pediátrico do estado de Sergipe. Está localizado na capital, Aracaju, e é vinculado ao único hospital geral público do estado.

Foram avaliados pacientes com até 19 anos, cujo diagnóstico de LLA foi confirmado por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea ou sangue periférico no período de 01 de fevereiro de 2008 a 30 de outubro de 2016. Os protocolos de quimioterapia utilizados foram os propostos pelo Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99 e 09), que são padronizados no Brasil. O tratamento tem duração mínima de 30 meses, e é composto de quatro fases: IR, intensificação, re-intensificação e manutenção. A IR compreende os 42 dias iniciais do tratamento e é seguida da intensificação, após recuperação hematológica do paciente e confirmação da remissão medular pelo exame da medula óssea. Essa etapa tem 12 semanas de duração, e é seguida pela re-intensificação (12 semanas) e, posteriormente, pela fase de manutenção (84 semanas) [5].

As três etapas que sucedem a IR foram denominadas, conjuntamente, de “pós-indução”. O protocolo inclui dose elevada de GC (prednisona 40 g/m²/dia) por 28 dias, durante a IR, com cinco dias adicionais para redução gradativa da dose até a retirada, três ciclos de sete dias durante a fase de consolidação, e sete ciclos de sete dias durante a fase de manutenção, resultando em pelo menos 103 dias de GC, o que corresponde a aproximadamente 4g/m² de prednisona ao final do tratamento. Os pacientes são divididos em dois grupos, conforme critérios clínicos: baixo risco e alto risco para recaída, os quais são definidos pela idade do paciente, pela contagem leucocitária ao diagnóstico e pelo imunofenótipo. São critérios independentes para alto risco de recaída: idade igual ou maior que nove anos e/ou contagem de glóbulos brancos igual ou superior a 50000 células/dL de sangue. No grupo de baixo risco estão os pacientes que não apresentam essas características [5]. Pacientes em primeira recaída foram tratados com o protocolo BFM-95, e aqueles em segunda recaída, com o protocolo St Jude Total XV [6, 7]. Todos os pacientes receberam sulfametoxazol e trimetopim para profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*.

Ao momento da inclusão no estudo, foi preenchida uma ficha, da qual constavam dados de identificação, categoria de risco da leucemia, corticoide usado e imunofenotipagem. Durante todo o tratamento foram incluídos dados referentes a ocorrência de quadros infecciosos e recaídas. Foram excluídos do estudo os lactentes (por utilizarem protocolo específico de tratamento), pacientes que utilizaram GC oral nos três meses que antecederam o diagnóstico, e aqueles com diagnóstico de diabetes melito.

Foram coletados exames laboratoriais durante a fase de IR, nos dias de quimioterapia programados: glicemia no primeiro (D1), oitavo (D8), décimo quinto (D15), vigésimo segundo (D22), vigésimo oitavo (D28) e quadragésimo segundo (D42) dias de tratamento; as enzimas hepáticas estudadas foram alanina aminotransferase (ALT) e aspartato

aminotransferase (AST), e os lipídeos séricos foram colesterol total e triglicérides, os quais, juntamente com amilase pancreática sérica, foram avaliados nos primeiro (D1) e no último dia da IR (D42).

Hiperglicemia foi definida como um ou mais valores de glicemia ≥ 200 mg/dL colhida pelo método capilar e de modo aleatório [8]. Os níveis de colesterol total e triglicérides foram analisados de acordo com os níveis descritos pela Diretriz Brasileira de Cardiologia [9]. As taxas de ALT, AST e amilase foram consideradas elevadas quando se encontravam acima dos níveis superiores descritos em estudos de 2013 e 2014 respectivamente, que são: para AST, $21,4 \pm 8,7$ e $18,0 \pm 8,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente; ALT, $20,5 \pm 11,8$ U/L e $15,0 \pm 7,8$ UI/L para homens e mulheres respectivamente; amilase, 30-110 U/L, para homens e mulheres [10, 11].

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CAE: 06505812.7.0000.0058).

3. RESULTADOS

3.1. HIPERGLICEMIA

Eram elegíveis para o estudo 134 pacientes. Destes, 88 pacientes tiveram dados válidos para análise. Dentre os válidos, 20 pacientes (22,7%) apresentaram hiperglicemia durante a IR, dos quais três (15%) evoluíram para o óbito durante essa mesma fase de tratamento. Ocorreram 14 óbitos (20,6%) no grupo dos que não tiveram hiperglicemia na IR. Durante a fase de pós-indução foram avaliados 71 pacientes (17 evoluíram para o óbito durante a IR). Destes, outros 17 pacientes apresentaram hiperglicemia nessa etapa (23,9%), dos quais 7 (41,2%) foram a óbito. Dentre os 54 pacientes que não tiveram hiperglicemia na fase pós-indução, nove foram a óbito (16,7%). Esses resultados estão apresentados na Tabela 1.

3.2. ENZIMAS TISSULARES HEPÁTICAS (ALT e AST)

Dentre os 134 pacientes incluídos, 66 pacientes apresentavam os dados referentes a ALT e AST. Desses, 40 pacientes apresentaram valores elevados de pelo menos uma das duas enzimas a partir do início do tratamento (60,6%), dos quais 7 (17,5%) evoluíram para óbito na fase de IR. Após o D42, 30 pacientes tinham dados disponíveis, dos quais 10

(33,3%) apresentaram elevação da ALT e/ou AST, e um foi a óbito. Os resultados na fase pós-indução estavam disponíveis para 26 pacientes, dos quais 9 apresentaram elevação de ALT e/ou AST e cinco foram a óbito (55,6%). Dentre os 20 que não apresentaram elevação das enzimas hepáticas, 4 (20%) foram a óbito. Apenas 65 tiveram dados válidos para análise de elevação da AST após o D1 da IR. 36 apresentaram alteração após o D1 (26,9% do total; 55,4% dos válidos), dos quais 7 (19,4%) faleceram nessa fase. Dos 29 que não tiveram alterações, 3 (10,3%) faleceram. Após o D42 da IR, apenas 28 pacientes tinham dados válidos. 15 apresentaram elevação da AST após o D42 (11,2% do total; 53,6% dos válidos), dos quais 1 (6,7%) faleceu durante a indução; nenhum dos 13 que não tiveram alterações foi a óbito.

Na pós- indução, o em relação à elevação da AST após o D1 da IR, de 55 pacientes com dados válidos, 29 (80,6%) apresentaram essa alteração. Destes, 10 (34,5%) faleceram na pós-indução. De 27 pacientes com dados válidos, 14 apresentaram aumento da AST após o D42 da IR. Destes, 5 (35,7%) vieram a óbito na pós- indução. Dos 26 que não apresentaram elevações da AST após o D1 da IR, 8 vieram a óbito na pós- indução; dos 13 que não apresentaram alterações, 3 (23,1 %) faleceram nessa fase.

3.3. AMILASE

Apenas 21 pacientes tinham dados válidos para análise da elevação da Amilase na IR. Destes, nenhum teve alteração após o D1 (15,7% do total não teve alteração da amilase), dos quais 3 (14,3%) faleceram durante a IR. Após o D42, dos 21 válidos, 3 apresentaram alteração (2,2% do total; 14,3% dos válidos); destes, 1 faleceu durante a IR. Dos 18 que não tiveram alterações, nenhum faleceu.

Na pós-indução, de 18 pacientes com dados válidos, nenhum tinha apresentado elevação da amilase após o D1 da IR. Desses, 6 (33,3%) foram a óbito. De 20 na pós-indução válidos, 2 tinham apresentado elevação da amilase após o D42 da IR, sendo que nenhum veio a óbito. Dos 18 sem alterações, 7 (38,9%) faleceram.

3.4 TRIGLICERÍDEOS e COLESTEROL

Entre todos os 134, havia apenas 16 válidos para avaliar aumento dos triglicerídeos após o D1 da IR. Destes, 7 apresentaram alteração (5,2% do total; 43,8% dos válidos), dos quais 1 (14,3%) veio a óbito. Dos 9 que não tiveram alteração, 1 (11,1%) faleceu. Havia 19 pacientes válidos após o D1 da IR quanto à elevação das taxas de colesterol total. Destes, 2

(1,5% do total; 10,5% dos válidos) apresentaram hipercolesterolemia, mas nenhum veio a óbito; 17 não tiveram alteração (12,7% do total; 89,5% dos válidos). Destes, 2 vieram a óbito. Após o D42, de 22 disponíveis, 3 tiveram elevação dos triglicerídeos (2,2% do total; 13,6% dos válidos), mas não houve óbitos. De 21 válidos, 2 tiveram hipercolesterolemia (1,5% do total; 9,5% dos válidos), mas nenhum dos 21 pacientes veio a óbito.

Na pós-indução, de 14 pacientes disponíveis, 6 tinham apresentado hipertrigliceridemia após o D1 da IR; destes, 4 (66,7%) vieram a óbito na pós-indução. Dos 8 que não apresentaram o distúrbio, 3 (37,5%) faleceram nesta fase. De 17 pacientes na pós-indução com dados válidos, 2 apresentaram hipercolesterolemia após o D1 da IR; destes, 1 (50%) faleceu na pós-indução. Dos 15 que não tiveram hipercolesterolemia, 7 (46,7%) vieram a óbito nessa fase. Entre 22 válidos, 3 pacientes na pós-indução tinham apresentado hipertrigliceridemia após o D42 da IR; destes, 1 (33,3%) faleceu na pós-indução. Dos 19 sem alteração, 7 (36,8%) vieram a óbito. Dentre os 21 com dados válidos para análise, 2 apresentaram elevações de colesterol total após o D42 da IR, mas nenhum desses 21 pacientes veio a óbito nessa fase.

4. DISCUSSÃO

Estudos anteriores em adultos sugeriram que alterações metabólicas como a hiperglicemia eram fator de mau prognóstico nas leucemias agudas, aumentando a mortalidade, porém ainda há poucos estudos sobre o impacto das mesmas no prognóstico de crianças e adolescentes [1].

Hiperglicemia pode advir do uso dos GC usados na quimioterapia, e a hipertrigliceridemia pode ocorrer em virtude do uso associado de L-asparaginase e GC [12]. O aumento das enzimas intracelulares hepáticas (ALT e AST) no início do tratamento pode levar à necessidade de redução de doses de quimioterápicos, o que pode ter impacto na resposta ao tratamento [13]. Nesse estudo, foram analisados hiperglicemia e elevação das enzimas tissulares hepáticas, da amilase, das taxas de triglicerídeos e do colesterol total nos pacientes pediátricos portadores de LLA durante a etapa de IR do tratamento, relacionando esses distúrbios às taxas de mortalidade desses pacientes, tanto durante essa fase do tratamento, quanto na fase de pós-indução.

Nesse estudo, 15% dos pacientes que apresentaram hiperglicemia na IR vieram a óbito nessa mesma fase do tratamento, ao passo que, dentre aqueles que haviam apresentado elevação da glicemia na IR, 41,7% vieram a óbito na fase de pós-indução. Alguns autores

têm descrito ocorrência de hiperglicemia na IR com mais frequência na primeira semana após o início do uso de glicocorticoide no tratamento dos pacientes portadores de LLA em tratamento, e outros já têm relatado piora do prognóstico dos pacientes que apresentaram hiperglicemia durante essa fase do tratamento, comparados àqueles que não tiveram alteração da glicemia. Constatou-se taxas de sobrevida em 5 anos e de sobrevida em 5 anos livre de recorrência de doença significativamente menores nesses pacientes, fato que requer monitoramento da glicemia nos pacientes portadores de LLA em tratamento na IR, de modo a elaborar estratégias para prevenir a ocorrência de hiperglicemia nessa fase [4, 14].

À avaliação da elevação das enzimas tissulares hepáticas, houve padrão semelhante ao da glicemia naquilo que se refere aos óbitos dentre os pacientes que apresentaram elevação dessas enzimas durante a IR. Maiores percentuais de óbito foram observados na fase de pós-indução da remissão quando comparados às taxas de óbito na IR; os resultados estão expostos na tabela 1. Há relatos de estudos recentes sobre a ocorrência, já ao diagnóstico, de alteração das enzimas tissulares hepáticas em aproximadamente um terço dos pacientes pediátricos portadores de LLA [13]. Apesar de não haver evidências diretas a respeito da relação entre aumento das enzimas tissulares hepáticas durante a IR e as taxas de óbito nessa fase e na pós-indução, tem sido descrita, durante o tratamento, a possibilidade de ocorrência de algumas desordens bioquímicas hepáticas compatíveis com hepatite, que usualmente refletem lesão hepática secundária a complicações da quimioterapia como infecção, doença veno-oclusiva ou isquemia [15, 16].

Foram poucos os dados disponíveis quanto às elevações de amilase, colesterol e triglicerídeos. Porém, desses dados válidos, encontrou-se, assim como já descrito a respeito da glicemia e das alterações hepáticas, maiores taxas de óbitos na fase de pós-indução da remissão quando comparadas às taxas da fase de IR. Em um estudo envolvendo 122 pacientes pediátricos diagnosticados com LLA e tratados com GC e L-Asparaginase, com nível de triglicérides normal ou próximo ao nível de normalidade ao diagnóstico, 33,6% apresentaram hipertrigliceridemia assintomática durante a terapia de indução [17]. A principal implicação desse achado está relacionada ao risco de pancreatite, complicação decorrente da injúria causada pelos ácidos lipídicos derivados dos triglicerídeos em excesso [12]. Tal complicação, de fato, pode estar diretamente ligada a um aumento da mortalidade nesses pacientes.

Esse estudo apresentou algumas limitações, dada a baixa proporção de pacientes com dados válidos para análise dentre o total da amostra em praticamente todas as variáveis das

alterações metabólicas estudadas, principalmente na avaliação da amilase e do perfil lipídico.

Conclui-se, pelos dados avaliados, que pode haver associação entre alguns marcadores de alterações metabólicas, principalmente entre hiperglicemia precoce e elevação precoce das enzimas tissulares hepáticas, e óbitos tardios (fase de pós-indução), indicando a necessidade de monitorização mais frequente sobretudo dos níveis de glicemia, da ALT e da AST durante todo o tratamento. A confirmação desses achados pode permitir a identificação de um subgrupo de pacientes sob maior risco de morte associada ao tratamento, o que permitiria a implementação de medidas de proteção contra esse desfecho desfavorável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viana SS. Mortalidade por leucemia linfóide aguda: resultados de uma coorte de 35 anos na região nordeste do Brasil. 2015.
2. Tsai MC, Huang HH, Chou YY, Cheng CN, Chen JS, Lin SJ. Risk factors for hyperglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia among taiwanese children. *Pediatrics & Neonatology*, v. 56, n. 5, p. 339-345, 2015.
3. Hijiya N.; van der Sluis I. M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, v. 57, n. 4, p. 748-757, 2016.
4. Zhang B. H.; Wang J.; Xue H. M.; Chen C. Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, v. 15, n. 20, p. 8855-8859, 2013.
5. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, Matsuda EI, Otubo R, Yunes JÁ, Pereira WV, Carvalho EG.; Cristofani LM, Souza MS, Lee ML, Dobbin JA, Pombo-de-Oliveira MS, Lopes LF, Melnikoff KNT, Brunetto AL., Tone LG, Scrideli CA, Morais VLL, Viana MB. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. *J Clin Oncol.*, v. 28, n.11, p. 1911-1918, May 2010.
6. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Schrappe M et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*, v.111, p. 4477–4489, May. 2008
7. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, Evans WE. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute. *Ann. Hematol.*, v 83, S 124- S126, 2004.
8. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou , Inaba H, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Pui CH, Howard SC. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 23(2), 245-250. 2009.

9. Xavier HT, Izar MC, Neto JRF, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 101, n. 4, S1, Oct. 2013.
10. Kumar S, Amarapurkar A, Amarapurkar D. Serum aminotransferase levels in healthy population from western India. Indian J Med Res., v. 138, n. 6, p. 894-9, Dec. 2013.
11. Quintanilla-Flores, DL, Flores-Caballero MA, Rodríguez-Gutiérrez R, Tamez-Pérez HE, González-González JG. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis following L-Asparaginase/Prednisone therapy in acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Oncol Med., v. 2014, Feb. 2010.
12. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. British Journal of Haematology, v. 159, n. 1, p. 18-27, Oct. 2012.
13. Segal I, Rassekh S, Bond MC, Senger C, Schreiber, RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr. Blood Cancer, v. 55, n. 3, p. 434-9, Sept. 2010
14. Gatzoura I, Papakonstantinou E, Dimitriadou M, Kourti M, Sidi V, Triantafyllou P, Kolioukas D, Christoforidis A. Glucose levels before the onset of asparaginase predicts transient hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood & Cancer, v. 63, n. 7, p. 1181-1184, 2016.
15. Sulkes A, Collins JM. Reappraisal of some dosage adjustment guidelines. Cancer Treat. Reports, v. 71, n. 3, p. 229-33, Mar. 1987.
16. Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of oncotherapeutic agents. In: The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins, p. 621–642, 1999.
17. Salvador C, Meister B, Crazzolara R, Kropshofer G. Management of hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia under persistent therapy with glucocorticoids and LAsparaginase during induction chemotherapy. Pediatr. Blood Cancer, v. 59, n. 4, p. 771, Oct. 2012.

Tabela 1. Alterações metabólicas durante a fase de Indução da Remissão relacionadas à ocorrência de óbito durante as fases de Indução da Remissão e pós-Indução da Remissão

Alterações metabólicas	Óbito na Indução da Remissão (%)	Total	Óbito na pós-Indução da Remissão (%)	Total
Hiperglicemia	3 (15)	20	7 (41,2)	17
ALT* (D1)#	7 (17,5)	40	11 (33,3)	33
ALT (D42)##	1 (10)	10	5 (55,6)	9
AST** (D1)	7 (19,4)	36	10 (34,5)	29
AST (D42)	1 (6,7)	15	5 (35,7)	14
Amilase (D1)	0	0	0	0
Amilase (D42)	1 (33,3)	3	0	2
Triglicerídeos (D1)	1 (14,3)	7	4 (66,7)	6
Triglicerídeos (D42)	0	3	1 (33,3)	3
Colesterol (D1)	0	2	1 (50)	2
Colesterol (D42)	0	2	2 (100)	2

*ALT: Alanina amino transferase

**AST: Aspartato amino transferase

#D1: Exame colhido no primeiro dia de quimioterapia na fase de indução da remissão

##D42: Exame colhido no quadragésimo segundo dia de quimioterapia na fase de indução da remissão