



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

JULIANA BRITO DO NASCIMENTO

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LEUCEMIAS AGUDAS

Aracaju – Se
Agosto de 2013

JULIANA BRITO DO NASCIMENTO

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LEUCEMIAS AGUDAS

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^a Dr^a Rosana Cipolotti

Aracaju – Se
Agosto de 2013

JULIANA BRITO DO NASCIMENTO

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LEUCEMIAS AGUDAS

Autor: **Juliana Brito do Nascimento**

Orientadora: **Prof^a Dr^a Rosana Cipolotti**

Aracaju – Se
Agosto de 2013

ABREVIATURAS

AT - Antitrombina

GC - Glicocorticóide

Gene *MTHFR* - Gene *Metileno Tetrahydrofolato Redutase*

IMC - Índice de Massa Corporal

L-ASP - L-asparaginase ou levo-asparaginase

LLA - Leucemia Linfóide Aguda

LMA - Leucemia Mielóide Aguda

Serpina - Inibidor de Protease Sérica, do inglês: *serine protease inhibitor*

SNC - Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
1.1. LEUCEMIAS AGUDAS.....	6
1.1.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....	6
1.1.2. LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA.....	8
1.2. GLICOCORTICÓIDES.....	10
1.2.1. PREDNISONA (PRED) <i>versus</i> DEXAMETASONA (DEX).....	11
1.3. L-ASPARAGINASE.....	12
1.4. ALTERAÇÕES METABÓLICAS.....	13
1.4.1. INFECÇÃO.....	13
1.4.2. HIPERGLICEMIA.....	14
1.4.3. DEFICIÊNCIA DE ANTITROMBINA (AT).....	15
1.5. JUSTIFICATIVA.....	16
1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA.....	20
3. ARTIGO ORIGINAL.....	25
4. APÊNDICES.....	37
4.1. APÊNDICE 1.....	37
4.2. APÊNDICE 2.....	38
4.3. APÊNDICE 3.....	39

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. LEUCEMIAS AGUDAS

Leucemias representam 25 a 35% das neoplasias da infância e adolescência em quase todo o mundo (Noronha et al; 2011). Nos Registros de Câncer de Base Populacional brasileiros, as leucemias correspondem a 15% a 45% das neoplasias pediátricas, sendo a Leucemias Linfóide Aguda (LLA) a mais comum (Leite et al, 2007; Gabe et al, 2009; Noronha et al, 2011).

As leucemias agudas compõem um grupo de doenças que resultam da proliferação desregulada de um clone de células hematopoiéticas cujos mecanismos de diferenciação e apoptose estão alterados, resultando em substituição das células sanguíneas normais por blastos leucêmicos. (Pui et al, 2004; Barion, Leite et al, 2007).

1.1.1. LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Cerca de 4.000 casos por ano de LLA são diagnosticados nos EUA. Os pacientes apresentam anemia, neutropenia, plaquetopenia além de infiltração dos tecidos por células malignas. Sua maior incidência ocorre na infância, por volta dos 2 a 5 anos de idade e corresponde a 25% de todas as neoplasias na infância. (Pui; Evans, 2006; Leite et al; 2007; Balgobind et al, 2009)

Embora a causa da LLA ainda não seja conhecida, múltiplos processos se relacionam à origem da LLA, os quais envolvem interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis. (Ferreira, 2003). Existem evidências de que certos polimorfismos no gene *MTHFR*, relacionados ao metabolismo do folato, estejam envolvidos na leucemogênese (Leite et al; 2007). Alguns fatores ambientais, tais como exposição a pesticidas e herbicidas, uso materno de álcool, cigarros e contraceptivos, além de contaminação química de águas subterrâneas têm sido estudados, porém poucos elos causais têm sido estabelecidos e a LLA continua sem etiologia definida na maioria dos casos (Esparza; Sakamoto, 2005; Jeha et al, 2009).

Tomando-se por base as etapas de maturação dos linfócitos, a LLA pode ser subclassificada em linhagem B e linhagem T. Os subgrupos com prognósticos desfavoráveis são as da linhagem T e os subtipos da linhagem B com rearranjo MLL (gene resultante de translocação 4,11 -- 11q23) ou da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na produção da proteína quimérica BCR-ABL, conhecida como cromossomo Philadelphia (Ph). (Jeha; Pui, 2009; Den Boer et al., 2009).

Em crianças e adolescentes, os casos de LLA de linhagem B representam cerca de 80 a 85% de todos os casos enquanto os de linhagem T, apenas cerca de 15%, sendo que três quartos destes pacientes apresentam idade maior que 9 anos ou contagem leucocitária elevada ao diagnóstico. (Jeha; Pui, 2009; Noronha et al, 2011).

A duração do tratamento quimioterápico da LLA é de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam variar entre os diversos centros, os protocolos modernos são constituídos de cinco fases: indução de remissão, intensificação, consolidação, reindução e manutenção da remissão (Jeha; Pui, 2009).

O regime de indução dura de 4 a 6 semanas, e em geral consta de um glicocorticóide (prednisona, prednisolona ou dexametasona), vincristina e asparaginase, frequentemente associados a um antracíclico. Na consolidação-intensificação, administram-se altas doses de metotrexate com ou sem mercaptopurina, altas doses de L-asparaginase (L-ASP) ou uma combinação de dexametasona, vincristina, L-ASP e doxorrubicina, além de citarabina e ciclofosfamida. O tratamento continua na fase de manutenção, com duração de cerca de dois anos e meio, o qual se faz com doses mais baixas de quimioterapia. Atualmente, com o uso de múltiplos agentes, mais de 80% das crianças com LLA podem ser curadas. (Bhojwani; Howard; Eyrich et al; Pui, 2009).

Embora a presença de blastos em sangue periférico, anemia e trombocitopenia sejam muito sugestivos de LLA, o diagnóstico definitivo é baseado no mielograma, que demonstra mais de 25% de linfoblastos. (Esparza; Sakamoto, 2005)

Alguns subtipos têm maior risco de recaída. Algumas características clínicas são reconhecidas como fatores de pior prognóstico: contagem inicial de leucócitos, idade menor que 1 ano ou maior que 9 anos, gênero masculino pequena resposta à quimioterapia na fase de indução além de genótipo com cromossomo Philadelphia positivo (Biondi et al, 2009; Bowman et al, 2011).

Uma vez confirmado o diagnóstico de LLA, a análise citogenética e a imunofenotipagem são realizadas para melhor caracterização do subtipo e, conseqüentemente, terapia mais específica (Esparza; Sakamoto, 2005).

A identificação de anormalidades cromossômicas específicas desempenha um papel importante na determinação da terapia e do prognóstico em certos subtipos de LLA. Algumas das anormalidades cromossômicas mais comuns na LLA são a presença da translocação TEL-AML 1, que pode ser encontrada em 25% dos casos de LLA pré-B e demonstra prognóstico favorável. Já a translocação BCR-ABL t(9,22) é encontrada somente em 3 a 5% dos casos de LLA em crianças. A presença dessa translocação está associada a uma elevada contagem de leucócitos ao diagnóstico e uma menor resposta à quimioterapia. Rearranjos do gene MLL do cromossomo 11q23 são encontrados em 80% dos casos, e crianças com essa anormalidade genética têm prognóstico muito pobre, mesmo com terapia adequada. Crianças com mais de 1 ano de idade ao diagnóstico possuem melhor prognóstico. (Esparza; Sakamoto, 2005)

Crianças com síndrome de Down têm a probabilidade de 10 a 20 vezes maior de desenvolver leucemia aguda, tanto LLA como LMA. Mutação no fator GATA 1 possivelmente tem implicações na patogênese de pacientes com síndrome de Down que desenvolvem LMA. (Biondi et al; 2009)

1.1.2.LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma doença clonal do tecido hematopoiético que se caracteriza pelo acúmulo de células imaturas devido aos distúrbios de diferenciação e proliferação da linhagem mielóide, comprometida por alterações genéticas (Martins; Falcão, 2000; Bitencourt et al, 2008). Na LMA geralmente ocorre neutropenia, plaquetopenia e anemia pela infiltração medular (Martins; Falcão, 2000).

A LMA é mais frequente nas áreas urbanas e industrializadas (Bittencourt et al, 2008). Além disso, não se observam diferenças de incidência entre as raças americana, africana e caucasiana, assim como não há evidências da influência de fatores genéticos (Martins; Falcão, 2000).

O protocolo de tratamento quimioterápico da LMA, em geral, é constituído de 3 fases: uma fase de indução da remissão, seguida da consolidação da remissão, e uma fase de manutenção, que para alguns autores, é desnecessária. A fase de indução da remissão tem como objetivos tornar a criança assintomática e reduzir a porcentagem de blastos a menos de 5% do total das células nucleadas no esfregaço de medula óssea (Viana et al, 2003).

LMA corresponde a 20% dos casos de leucemias agudas na infância. Progressos limitados têm ocorrido na cura da LMA nas últimas décadas, em contraste com a forma linfoblástica (Viana et al, 2003; Balgobind et al, 2009; Gabe et al, 2009; Schlenk et al, 2008). As falhas observadas durante o tratamento são provavelmente explicadas através dos estudos citogenéticos que têm mostrado que a LMA é uma doença heterogênea, com vários subgrupos de comportamentos biológico diferentes. Cerca de 55% dos pacientes apresentam alguma alteração cromossômica ao diagnóstico (Bittencourt et al, 2008). Em muitos casos, o gene MLL está envolvido e mais de 50 translocações diferentes foram descritas até o momento (Balgobind et al, 2009).

Dessa forma, torna-se fundamental a realização da imunofenotipagem para a diferenciação dos diferentes subgrupos e, conseqüentemente, uma abordagem terapêutica mais apropriada (Ilda et al, 1997).

Os principais fatores prognósticos são: resposta ao tratamento e anormalidades citogenéticas, incluindo anormalidades, tais como t (8, 21), inv (16), e t (15, 17), que em conjunto são definidos como prognóstico favorável. Translocações envolvendo o cromossomo 11q23 estão presentes entre 15 a 20% de todos os casos pediátricos de LMA e estão geralmente associados a piores resultados (Martins; Falcão, 2000; Balgobind et al, 2009). Os rearranjos 11q23 mais comuns são: t(9;11)(p22;q23) em cerca de 50% dos casos, t(11;19)(q23;p13.1), t(11;19)(q23;p13.3), t(6;11)(q27;q23) e t(10;11)(p12;q23). A maioria dos casos de LMA com rearranjos 11q23 são morfologicamente

classificados de acordo com a classificação morfológica Franco-American-British em FAB-M4 ou FAB-M5 (Balgobind et al, 2009).

O subtipo LMA-M7 é mais comum em crianças portadoras de síndrome de Down, que apresentam boa resposta terapêutica (IIDA, et al, 1997).

1.2. GLICOCORTICÓIDES

O hipotálamo sintetiza o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise a secretar ACTH, que induz a zona fasciculada do córtex adrenal a sintetizar cortisona. A secreção média de cortisona diária é de 20-30 mg, o que equivale a 5-7,5 mg de prednisona, podendo aumentar até 10 vezes em situações de estresse (Cardozo Pereira et al; 2007).

Os glicocorticóides (GC) produzidos no corpo ou em laboratório são moléculas extremamente versáteis e poderosas. A sua capacidade para estimular o corpo a produzir glicose, realocar energia, aumentar o tônus cardiovascular, reduzir a inflamação e inibir vários processos anabólicos oferece ferramenta poderosa para o tratamento de várias doenças, incluindo doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, asma e LLA. No entanto, muitas dessas mesmas propriedades, atreladas ao uso cada vez maior de quimioterapia intensiva, também podem causar danos significativos (Hochhauser et al, 2005; Labuda et al; Marino et al, 2009). Dentre eles destacam-se, a curto prazo: mialgias, miopatias, hiperglicemias, infecções, problemas comportamentais e supressão adrenal. Apesar do pequeno efeito dos glicocorticóides sobre a eritropoiese e a concentração de hemoglobina, podem ser observadas policitemia leve e anemia na síndrome de Cushing e na doença de Addison, respectivamente. Estas alterações, provavelmente, são secundárias à alteração do metabolismo dos androgênios. (Cardozo Pereira et al; 2007). Mas, com a interrupção da terapia com os esteroides, as toxicidades geralmente desaparecem (McNeer; Nachman, 2010).

Os glicocorticóides são um componente essencial no tratamento quimioterápico da LLA em crianças e adolescentes. Têm ações antiproliferativa e apoptótica que medeiam os efeitos terapêuticos nas várias doenças autoimunes e lifoproliferativas e, por isso, também participam de todos os protocolos atuais para o tratamento da LLA, especialmente durante a fase de indução da remissão

(McNeer; Nachman, 2010; Donatti et al, 2011). Nos protocolos atuais, são utilizados prednisona, prednisolona ou dexametasona em fases selecionadas da terapia (Marino et al; 2009; McNeer; Nachman, 2010).

A duração do tratamento quimioterápico da LLA é de dois a três anos. Todos os protocolos incluem um glicocorticoide durante a indução e alguns protocolos também incluem na intensificação tardia ou reindução, utilizando a dexametasona nesta fase. Em certos grupos os GC são utilizados também na fase de manutenção (Jeha; Pui, 2009).

O regime de indução dura de 4 a 6 semanas, e em geral consta de um glicocorticoide (prednisona, prednisolona ou dexametasona), vincristina e asparaginase, frequentemente associados a um antracíclico. Na consolidação-intensificação, administram-se altas doses de metotrexate com ou sem mercaptopurina, altas doses de L-asparaginase (L-ASP) ou uma combinação de dexametasona, vincristina, L-ASP e doxorrubicina, além de citarabina e ciclofosfamida. O tratamento continua na fase de manutenção, com duração de cerca de dois anos e meio, o qual se faz com doses mais baixas de quimioterapia (Bhojwani; Howard; Marino; Eyrych et al; Pui, 2009).

1.2.1.PREDNISONA *versus* DEXAMETASONA

Dexametasona é 6,5 vezes mais potente que a prednisona quando medido pela atividade glicocorticoide convencional e mostra um ganho de 16 vezes na potência contra linfoblastos *in vitro*, o que sugere que poderia ser um corticosteroide mais ativo no tratamento da LLA (Labar et al, 2010).

Em ensaios clínicos realizados recentemente, a dexametasona pareceu ter vantagens clínicas específicas sobre a prednisona. Isso parece ocorrer principalmente por sua propriedade de se ligar menos a proteínas transportadoras, o que leva a uma melhor penetração no líquido e consequentemente no SNC (Gaynon e Lustig, 1995; Kadan-Lottick et al., 2009; McNeer; Nachman, 2010).

A melhor penetração no sistema nervoso central (SNC) e a melhor citotoxicidade linfoblástica podem explicar as menores taxas de recaída da medula óssea e do SNC, além da vantagem nos eventos livres de sobrevida, descritos em

crianças tratadas com dexametasona. (Kadan-Lottick et al, 2009; Labar et al, 2010).

No entanto, as tentativas em melhorar o efeito antileucêmico da dexametasona com o aumento da dose oferecida está associado a maior toxicidade e óbitos precoces, principalmente por infecções graves (Labar et al, 2010).

1.3. L- ASPARAGINASE

A asparaginase é uma enzima não humana, derivada de bactérias, responsável pela deaminação extracelular da asparagina, aminoácido essencial para a síntese protéica de algumas células tumorais deficientes na produção da enzima asparagina-sintetase. Dessa forma, lisa seletivamente as células que necessitam de fontes externas do aminoácido. Ela é utilizada em todos os regimes de quimioterapia para LLA na infância utilizada como agente indutor da remissão (Steine et al, 2007; Piatkowska-Jakubas et al, 2008; Hernandez-Espinosa et al, 2009; Tong et al, 2013). Nessa situação, ela é utilizada como agente indutor da remissão da doença, uma vez que as células leucêmicas, por serem incapazes de sintetizar a asparagina, necessitam do aporte exógeno desse aminoácido, já que a depleção plasmática da substância leva à inibição do DNA, RNA e síntese proteica com consequente apoptose das células blásticas (Alves, Chaves et al, 2007; Piatkowska-Jakubas et al, 2008).

Por volta de 1960 a 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 era utilizada na fase de indução ou na fase de consolidação tardia da quimioterapia (Kearney et al; 2009).

Atualmente, várias preparações asparaginase estão disponíveis no mercado, dentre elas as derivadas de *Escherichia coli* (L-asparaginase), derivada da própria L-asparaginase com a conjugação de um radical polietileno-glicol (PEG-asparaginase) ou extraído de *Erwinia chrysanthemi*. A farmacodinâmica da asparaginase difere pela formulação (Jeha; Pui, 2009; Tong et al, 2013). Apesar de

mesma efetividade e menor toxicidade, o custo do tratamento com o preparado da *Erwinia chrysanthemi* é significativamente superior (Alves, Chaves et al, 2007).

Mas, apesar dos benefícios, asparaginase está associada a muitos efeitos tóxicos, como reações alérgicas, que acometem 20 a 40% das crianças com LLA em tratamento, mielossupressão e mucosite orointestinal. Outros efeitos relacionados são pancreatite, observada em 5 a 18% dos pacientes e distúrbios na hemostasia, em 2 a 4% dos pacientes, além de anormalidades no metabolismo dos lipídios e hiperglicemia (Steiner, Alves, Chaves et al, 2007; Kearney et al; 2009). Hiperglicemia tem sido relatada em cerca de 1–2% dos pacientes tratados com L-ASP, principalmente quando se utiliza o preparado produzido a partir da *Escherichia coli* (Alves, Chaves et al, 2007).

A L-asparaginase diminui a síntese de insulina pela depleção da asparagina, diminui a secreção de insulina das células- β pancreáticas, prejudica a função do receptor da insulina e causa hiperglucagonemia. Os glicocorticóides aumentam a gliconeogênese e inibem a utilização periférica de glicose. Dessa forma, o uso concomitante de glicocorticóide e L-asparaginase são sinérgicos na produção de hiperglicemia. Ambas podem causar pancreatite, o que pode levar a hiperglicemia secundária. O estado hiperglicêmico tem como conseqüências: poliúria, desidratação, maior tempo de internação, atrasos na quimioterapia e, mais raramente, disfunção neurológica, coma ou morte (Roberson et al, 2008).

1.4. ALTERAÇÕES METABÓLICAS

1.4.1. INFECÇÃO

Infecção é uma complicação comum da terapia da LLA na infância. Podem ocorrer durante todas as fases da quimioterapia, sendo mais freqüente durante a indução da remissão. Esse maior risco pode decorrer da neutropenia grave (neutrófilos < 500), mucosites, uso de cateter venoso central e pela imunodeficiência causada pelo tratamento quimioterápico e pela própria doença. Uma estratégia para reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida durante a quimioterapia seria redução das infecções. O conhecimento dos fatores de risco facilitaria a abordagem precoce e eficiente (Afzal; Tanaka et al, 2009). Melhorias recentes no tratamento da leucemia ocorreram, assim como progressos na terapia

de suporte, incluindo profilaxia e tratamento de infecção, porém a taxa de mortalidade por causas infecciosas entre as crianças ainda é de 3% (Tanaka et al, 2009).

Neutropenia febril está associada a alta mortalidade, tornando-se essencial a instituição de tratamento antibiótico empírico adequado. Em geral, mudanças significativas no espectro de microorganismos e em seu padrão de suscetibilidade podem ser observadas na neutropenia febril ao longo de décadas. *Staphylococcus aureus* foi o microorganismo mais frequentemente isolado nos anos de 1950 – 1960 e depois foi substituído por bactérias gram negativas incluindo *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa*.

A partir de 1980 foi evidenciado o resurgimento dos organismos gram positivos em pacientes neutropênicos e recentemente, surgiram espécies de *Acinetobacter* como principais patógenos. Por isso, o uso de antibioticoterapia de amplo espectro tem resultado em bactérias multiresistentes tanto gram negativas quanto gram positivas (Irfan et al, 2008).

1.4.2.HIPERGLICEMIA

Hiperglicemia ocorre em 10 a 15% dos pacientes na faixa pediátrica que receberam terapia para LLA e tem sido atribuída à ocorrência de infecções e ao uso concomitante de L-asparaginase e glicocorticoides, tendo sido relatada como complicação do uso da L-asparaginase há várias décadas. O seu efeito diabetogênico é explicado por insulopenia secundária à inibição da produção deste hormônio pela droga, hipoinsulinemia secundária à ocorrência de pancreatite, alteração na fase precoce de liberação de insulina, redução no número de receptores de insulina e na síntese de insulina como resultado da depleção da asparagina pela L-asparaginase. A associação da L-ASP e GC aumenta em 10 vezes o risco dessa complicação (Alves, Chaves et al, 2007; Roberson et al, 2008).

Também, a própria doença contribui para a hiperglicemia: valores de base de hemoglobina glicosilada mais altos podem ser documentadas nos pacientes com contagem leucocitária maior que 20.000/mm³ (Roberson et al, 2008).

Embora o mecanismo dessa associação não seja conhecido, alterações na produção de citocinas devido a desregulação da imunidade em pacientes

portadores de LLA podem ser relatados como risco de hiperglicemia semelhante àquele observado nos pacientes em sepse, com ou sem hiperglicemia (Roberson et al, 2008).

Alguns mecanismos podem explicar a relação da hiperglicemia com a piora do prognóstico da LLA (The NICE-SUGAR Study Investigators, 2012). Em estudos com pacientes diabéticos foram encontrados a redução da fagocitose e da função imune durante os períodos de aumento da glicemia através da produção de interleucinas endógenas 2, 6 e 10 piorando os quadros infecciosos comuns durante a quimioterapia. Níveis muito elevados de glicose como os que ocorrem em cetoacidose diabética afetam a proliferação das células T e a resposta a *Candida Albicans in vitro* em pacientes com diabetes não controlado podem ter risco aumentado para infecção fúngica invasiva (Roberson et al; 2009).

Os pacientes que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento quimioterápico, especialmente durante a indução da remissão, devem enfrentar um risco maior de desenvolverem infecções complicadas, assim como o aumento da mortalidade e das taxas de recaída (Baillargeon, Langevin et al., 2005). O risco elevado de infecções também é suspeito de estar associado ao uso de cateteres venosos centrais, a mucosites, neutropenia ou imunodeficiência induzida pela quimioterapia ou doença medular (Afzal, Ethier et al., 2009).

1.4.3. DEFICIÊNCIA DE ANTITROMBINA

A AT é uma serpina anticoagulante chave, com flexibilidade estrutural que é vulnerável a fatores ambientais e genéticos, os quais são capazes de induzir alterações conformacionais com relevantes consequências funcionais ou patológicas (Hernandez-Espinosa et al, 2009).

Pacientes pediátricos com LLA têm um maior risco de eventos tromboembólicos. No entanto, nem todas as crianças experimentam eventos tromboembólicos. A prevalência de sintomas tromboembólicos depende dos protocolos de tratamento e variam de 0 a 36%. Os fatores potenciais de maior risco são tratamento com *Escherichia coli* ASP, uso concomitante de esteroides, presença de cateter venoso central, anormalidades trombofílicas genéticas, a

própria doença ou a combinação de doença e tratamento (Giordano, Mitchell et al, 2010).

A L-ASP, utilizada no tratamento desses pacientes, pode levar a grave deficiência de antitrombina pela retenção intracelular desta proteína no lúmen do retículo endoplasmático dos hepatócitos (Mitchell et al, 1994). Isso pode explicar o risco 4,9 vezes maior de tromboembolismo venoso (0,8% com consequências fatais) associado a este tratamento. Entretanto, a influência dos glicocorticóides administrados conjuntamente com L-ASP permanece obscura em pacientes com LLA. (Hernandez-Espinosa et al, 2009).

Um estudo realizado em uma grande coorte de pacientes com LLA tratados com L-ASP e doses bioequivalentes tanto de PRED quanto de DEX, encontrou que o grupo de pacientes que fizeram uso de DEX desenvolveram significativamente menos eventos tromboembólicos e apresentaram maiores níveis circulantes de AT. Dexamentasona é capaz de produzir uma resposta ao estresse por calor, com subsequente aumento de proteínas de choque térmico (Hernandez-Espinosa et al, 2009).

1.5. JUSTIFICATIVA

Estudos já comprovaram que pacientes adultos portadores de Leucemia Linfóide Aguda que apresentaram distúrbios metabólicos, em especial hiperglicemia, tiveram seu prognóstico afetado negativamente, aumentando os índices de mortalidade. A ocorrência de hiperglicemia, associada ou não a outros distúrbios metabólicos, é um achado frequente durante o tratamento da Leucemia Linfóide Aguda em crianças e adolescentes, entretanto, seu impacto na morbimortalidade dessa população ainda é desconhecido.

1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afzal S, Ethier M-C, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, Allen U, Ablal O, Sung L. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 1064–1068.

Alves C; Chaves C; Souza M. Diabetes Melito Transitório Relacionado à Terapia com L-Asparaginase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(4):635-8.

Baillargeon J; Langevin A-J, Mullins J; Ferry-Jr. RJ, DeAngulo G; Thomas PJ; Estrada J; Pitney A; Pollock BH. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-3.

Balgobind BV; Raimondi SC; Harbott J; Zimmermann M; Alonzo TA; Auvrignon A; Beverloo HB; Chang M; Creutzig U; Dworzak MN; Forestier E; Gibson B; Hasle H; Harrison CJ; Heerema NA; Kaspers GJL; Leszl A; Litvinko N; Luca Lo Nigro; Morimoto A; Perot C; Pieters R; Reinhardt D; Rubnitz JE; Smith FO; Stary J; Stasevich I; Strehl S; Taga T; Tomizawa D; Webb D; Zemanova Z; Zwaan CM; van den Heuvel-Eibrink MM. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009 114: 2489-2496.

Bhojwani D; Howard SC; Pui C-H. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(Suppl 3): S222-30.

Cardozo Pereira AL, Bortolini Bolzani FC, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:35-50.

Donatti TL, Koch VH, Takayama L, Pereira RM. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(1):4-12.

Eyrich M, Wiegering V, Lim A, Schrauder A, Winkler B, Schlegel PG. Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia – a prospective study of 20 paediatric patients. *British Journal of Haematology*. 2009; 147, 360–370.

Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, Saracco P, Russo G, Altomare M, Perutelli P, Crescenzo N, Santoro N, Marchetti M, De Mattia D, Falanga A. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Hematol.* 85:325–330, 2010.

Hernandez-Espinosa D, Minano A, Ordonez A, Mota R, Martínez-Martínez I, Vicente V, Corral J. Dexamethasone induces a heat-stress response that ameliorates the conformational consequences on antithrombin of L-asparaginase treatment. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1128–33.

Hochhauser CJ, Lewis M, Kamen BA, Cole PD. Steroid-induced alterations of mood and behavior in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* (2005) 13: 967–974. DOI 10.1007/s00520-005-0882-8.

Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: A descriptive study. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:80 doi:10.1186/1471-2334-8-80.

Ilda H, Towatari M, Tanimoto M *et al.* Overexpression of cyclin E in acute myelogenous leukemia. *Blood* 1997; 90: 3707-3713.

Jeha S; Pui C-H. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23(5);973-90.

Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Liu H, Chen L, Nicoletti M, Stork L, Bostrom B, Neglia JP. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2009. 114: 1746-1752.

Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical Course and Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase-Associated Pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 August; 53(2): 162–167. doi:10.1002/pbc.22076.

Labuda M, et al. Polymorphisms in glucocorticoid receptor gene and the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leuk Res* (2009), doi:10.1016/j.leukres.2009.08.007.

Leite EP, Muniz MTC, Cirne de Azevedo ACA, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMdaF, Melo RAM. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.*, Recife, 7 (4): 413-421, out. / dez., 2007.

Marino S, Verzeegnassi F, Tamaro P, Stocco G, Bartoli F, Decorti G, and Rabusin M. Response to Glucocorticoids and Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Polymorphisms of Genes Involved in Glucocorticoid Response. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53:984–991.

McNeer JL; Nachman. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology* 2010; 149, 638-652.

Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased Endogenous Thrombin Generation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk of Thrombotic Complications in L-Asparaginase-Induced Antithrombin 11 Deficiency. *Blood*, Vol 83, No 2 (January 15). 1994: pp 386-391.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, Bidlingmaier C, Fruhwald MC, Heler C, Schmidt W, Pautard B, Nowak-Go U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a

multicenter cohort study. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, March 25, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-01-263012.

Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, Czyż A, Lech-Marańda E, Paluszewska M, Palynyczko G, Piszcz J, Holowiecki J. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118 (11): 664-669.

Roberson JR; Raju S; Shelso J; Pui C-H; Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-12.

Steiner M, Attarbaschi A, Kastner U, Dworz M. Distinct Fluctuations of Ammonia Levels During Asparaginase Therapy for Childhood Acute Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:640–642.

Tanaka F, Goto H, Yokosuka T, Yanagimachi M, Kajiwara R, Naruto T, Nishimaki S, Yokota S. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* (2009) 90:311–317.

The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.

Tong WH, van der Sluis IM, Alleman C, van Litsenburg RR, Kaspers G, Pieters R, and Uyl-de Groot CA. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. *Haematologica* 2013; 98:xxx doi:10.3324/haematol.2012.073510.

2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

A **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, publicação científica oficial da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea e

Associazione Italo-Brasileira di Ematologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, tem como objetivo registrar e promover o desenvolvimento científico da Hematologia e Hemoterapia e áreas afins. Todos os manuscritos, após aprovação dos Editores, serão encaminhados para avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. A responsabilidade pelos conceitos emitidos nos artigos é exclusiva dos autores.

Os trabalhos devem destinar-se exclusivamente à **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Journal of Hematology and Hemotherapy, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Os artigos são de acesso aberto e distribuídos sob os termos do *Creative Commons Attribution Non-Commercial License* que permite livre uso não-comercial, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original esteja devidamente mantida. A sua reprodução mesmo que parcial como tradução para outro idioma necessitará de autorização prévia do Editor.

A revista publica as sessões: Artigo Original, Especial, Revisão, Atualização, Relato de Caso, Carta ao Editor, Imagem em Hematologia Clínica, Editorial, Comentário Científico e Qual a Evidência, podendo a qualquer momento publicar outro tipo de informação de interesse da comunidade hematológica. O manuscrito poderá ser submetido em Português ou Inglês, sendo obrigatório o envio da versão em inglês, caso o artigo seja aprovado.

Informações gerais:

Todos os manuscritos para serem avaliados obrigatoriamente deverão enviar a seguinte documentação:

1. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.

2. Aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
3. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado. Os autores devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008;
4. No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA . Deverão completar a “Declaração dos Direitos do Homem e Animal”.
5. Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

Requisitos técnicos:

1. Identificação do artigo: a) título do artigo, em português e em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor, sem abreviações, afiliação institucional (nome completo da instituição que está afiliado); c) indicação do departamento e nome oficial da Instituição ao qual o trabalho deve ser atribuído; d) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; e) fontes de auxílio à pesquisa.
2. Resumo e Abstract: resumo em português e abstract em inglês, de não mais que 250 palavras. Para os artigos originais, os mesmos devem ser estruturados, destacando o(s) objetivo(s) do estudo, método(s), resultado(s) e a(s) conclusão

(ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Especificar cinco descritores, em português e em inglês, que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela BIREME, traduzidos do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Ensaaios Clínicos: ao final do resumo indicar o número de registro onde o trabalho está cadastrado.

3. Texto: a) Artigo Original: devem conter: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão (ões) e Referências. O trabalho deverá ter no máximo 4.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, tabelas, ilustrações e fotos até sete e conter até 30 referências; b) Artigo Especial: devem ter a mesma estrutura dos artigos originais, porém poderão ser submetidos somente a convite ou inclusão nesta categoria após análise do editor; c) Artigo de Revisão: revisões narrativas abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, ilustrações e fotos até o número de sete e no máximo 60 referências; d) Artigo de Atualização: sobre um tema, um método, um tratamento, etc., devendo conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões do trabalho, métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios idênticos ao artigo de revisão; e) Relato de Caso: deve conter: Introdução, com breve revisão da literatura, relato do caso, os resultados importantes para o diagnóstico, evolução, discussão, conclusão e referências. Deverá ter no máximo 1.800 palavras, tabelas, ilustrações e fotos até o número de duas, autores até quatro com 10 referências; f) Carta ao Editor: máximo de 1000 palavras (incluindo referências), com três autores, contendo no máximo duas ilustrações; g) Imagem em Hematologia Clínica: máximo de 100 palavras, uma ou duas imagens no máximo, até três autores e três citações em referências; h) Comentário Científico: esta contribuição só será aceita por convite do Editor, que orientará a forma de envio do manuscrito.

4. Agradecimentos: devem ser dirigidos a colaboradores que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, como apoio financeiro ou auxílio técnico, recebidos na elaboração do trabalho.

5. Referências: em todas as categorias de artigos, as referências citadas devem ser numéricas e inseridas segundo a ordem de entrada no texto. A apresentação deverá estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” atualizado em 2009, conforme exemplos abaixo: os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite todos os autores, se houver até seis e após o sexto acrescente a expressão et al.

Exemplos de referências:

- Documentos impressos

Artigos de Periódicos: 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.

Livros: 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.

Capítulos de livros: 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.

Anais: Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis 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.

Teses: Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

- Documentos Eletrônicos

Artigos de Periódicos: 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 [citado 2010 Jun 10]; 32(1): 23-8. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf

Livros: 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: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm

Ilustrações e fotos: Devem ter pelo menos 1000 dpi de resolução. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR. Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente.

Tabelas e Quadros: Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. Se a tabela requerer símbolos especiais, deve ser enviada como uma imagem em um arquivo TIFF ou JPG, em alta resolução.

Submissão:

A submissão do manuscrito deve ser feita obrigatoriamente na forma eletrônica no site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Journal of Hematology and Hemotherapy, www.rbhh.org. No link de submissão www.sgponline.com.br/rbhh/sgp, existem informações de auxílio e é imprescindível o preenchimento do documento de transferência de direitos autorais para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Journal of Hematology and Hemotherapy).

O documento deve ser assinado por todos os autores e encaminhado a secretaria da revista pelo e-mail brazilbloodjournal@yahoo.com.br. Os autores também devem preencher e enviar a declaração de conflito de interesse.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no trabalho, que porventura tenha sido publicado e ficará arquivado eletronicamente.

O editor poderá publicar manuscritos que não estejam exatamente nas instruções após avaliação criteriosa sempre voltada para o interesse e progresso da RBHH/JHH.

3. ARTIGO ORIGINAL

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NAS LEUCEMIAS AGUDAS

METABOLIC DISORDER IN ACUTE LEUKEMIA

AUTORES

- Juliana Brito do Nascimento, julianabriton@hotmail.com, Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe. Possui currículo Lattes. Contribuição: participou ativamente de todas as etapas, desde a elaboração do projeto, coleta de dados, análise dos resultados, até a redação do manuscrito.
- Simone Santana Viana, simonesvi@yahoo.com.br, Mestre em Ciências da Saúde, médica hematologista pediátrica do Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe. Possui currículo Lattes. Contribuição: participou da coleta de dados e análise dos resultados.
- Leyla Manoella Maurício Rodrigues de Lima, Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal de Sergipe. Possui currículo Lattes. Contribuição: participou da coleta de dados e análise dos resultados.
- Osvaldo Alves de Menezes-Neto, Mestrando em Ciências da Saúde, médico hematologista pediátrico do Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe. Possui currículo Lattes. Contribuição: delineamento do estudo e análise dos resultados.

- Rosana Cipolotti, rosanaci@yahoo.com, Doutora em Pediatria (Hemato-Oncologia), professora-adjunta do Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe. Possui currículo Lattes. Contribuição: delineamento do estudo, análise dos resultados e supervisão da redação do manuscrito.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe.

Autor para correspondência e contatos pré-publicação:

Rosana Cipolotti

Av. Beira Mar, 2016, apto. 402. 13 de julho

Aracaju-Sergipe. CEP: 49025 090

Email: rosanaci@yahoo.com

Telefone-fax: (79) 3217 7920

Celular: (79) 9981 1238

Financiamento: não houve

Número total de palavras: 2.877 palavras

Texto: 1.929 palavras

Resumo: 199 palavras

Abstract: 191 palavras

Número de tabelas: 3

Referências: 17

RESUMO

Objetivos: Verificar a ocorrência de alterações do metabolismo da glicose nas várias fases de tratamento da LLA, relacionando essas alterações a eventos desfavoráveis ocorridos durante o tratamento, ao perfil imunofenotípico, a agressões a órgãos-alvo, ao tipo de desfecho ao final do tratamento e comparar os resultados com o dos pacientes portadores de LMA, que não utilizam corticoterapia durante o tratamento.

Métodos: Foram estudados pacientes com até 19 anos incompletos, em tratamento para Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Mielóide Aguda segundo os protocolos GBTLI-99 ou BFM-95. Foram obtidos dados clínicos, antropométricos e laboratoriais, além de registros de intercorrências, recaídas e óbitos durante o período de observação.

Resultados: O estudo contou com 80 pacientes portadores de LLA, sendo 50 (62,5%) do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de 9,31 anos (desvio-padrão=5,14; intervalo: 8 meses a 18 anos). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem hiperglicemia quando comparados quanto ao corticóide ($p=0,024$), o mesmo não ocorrendo para as mesmas variáveis nas medições subsequentes.

Conclusão: Apesar de se associar a alterações laboratoriais, a ocorrência de hiperglicemia não se relacionou a desfechos adversos em crianças e adolescentes em tratamento para LLA.

Descritores: Hiperglicemia; Leucemia Linfóide Aguda; Adolescentes.

ABSTRACT

METABOLIC DISORDER

Objetives: Analyse the occurrence of disorder in glucose metabolism in several phases of Acute Lymphoblastic Leukemia treatment, relating these disorders to unfavorable events occurred during treatment, to immunophenotypic profile, to attacks target organs, to outcome after treatment and compare with patients with Acute Myeloid Leukemia, who don't use corticosteroids during the treatment.

Methods: We studied patients up to incomplete 19 years old, in treatment for acute lymphoblastic leukemia according to the protocols GBTLI-99 or BFM-95. We obtained clinical, anthropometric and laboratory data, as well as records of complications, recurrences and deaths during the observation period.

Results: The study included 80 patients with ALL, 50 (62,5%) were male. The mean age at diagnosis was 9.31 years (SD = 5,14, range: 8 months to 18 years). There was a statistically significant difference between groups with and without hyperglycemia as compared to corticosteroids ($p = 0,024$), which does not occur for the same variables in subsequent measurements.

Conclusion: In spite of being associated with laboratory abnormalities, the occurrence of hyperglycemia is not associated with adverse outcomes in children and adolescents treated for ALL.

Keywords: Hyperglycemia; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Child; Adolescent.

INTRODUÇÃO

Hiperglicemia ocorre em 10 a 15% dos pacientes na faixa pediátrica que receberam terapia para LLA e tem sido atribuída à ocorrência de infecções e ao uso concomitante de L-asparaginase (L-ASP) e glicocorticoides (GC), tendo sido relatada como complicação do uso da L-ASP há várias décadas. A associação da L-ASP e GC aumenta em 10 vezes o risco dessa complicação ^{1,2}.

Em uma grande coorte de pacientes com LLA tratados com L-ASP e doses bioequivalentes de Prednisona (PRED) e Dexametasona (DEX), foi encontrado que o grupo de pacientes que fizeram uso de DEX desenvolveram significativamente menos eventos tromboembólicos e apresentaram maiores níveis circulantes de AT ³.

Também a própria doença contribui para a hiperglicemia: valores de base de hemoglobina glicosilada mais altos podem ser documentadas nos pacientes com contagem leucocitária maior que 20.000/mm³ ².

Os pacientes que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento quimioterápico, especialmente durante a indução da remissão, devem enfrentar um risco maior de desenvolver infecções complicadas, assim como o aumento da mortalidade e das taxas de recaída ⁴. O risco elevado de infecções também está associado ao uso de cateteres venosos centrais, a mucosites, neutropenia ou imunodeficiência induzida pela quimioterapia ou doença medular ⁵.

Estudos anteriores indicaram que em pacientes adultos portadores de Leucemia Linfóide Aguda que apresentaram distúrbios metabólicos, em especial hiperglicemia, tiveram seu prognóstico afetado negativamente, aumentando os índices de mortalidade ⁶. A ocorrência de hiperglicemia, associada ou não a outros distúrbios metabólicos, é um achado frequente durante o tratamento da Leucemia

Linfóide Aguda em crianças e adolescentes, entretanto, seu impacto na morbimortalidade dessa população ainda é desconhecido.

OBJETIVOS

GERAL

Avaliar as alterações metabólicas durante o tratamento quimioterápico de crianças e adolescentes com leucemias agudas.

ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil glicêmico nas várias fases do tratamento.
- Verificar alterações laboratoriais durante o tratamento quimioterápico.
- Correlacionar as alterações encontradas com as diversas drogas utilizadas.
- Determinar o risco de ocorrência de desfechos desfavoráveis em função das alterações verificadas.
- Avaliar o papel de dois diferentes corticosteróides na ocorrência de diferentes alterações metabólicas.
- Comparar as alterações encontradas nos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda, que fazem o uso de corticóide, com as alterações nos portadores de Leucemia Mielóide Aguda.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte com 80 pacientes pediátricos (de zero a 19 anos incompletos) com diagnóstico de LLA e 11 com diagnóstico de LMA, que estavam iniciando tratamento quimioterápico no Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite, em Aracaju-Sergipe, conforme o protocolo brasileiro vigente, o do Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância (GBTLI-99) para os casos novos, ou o protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Münster (BFM-95) para aqueles pacientes que recaíram durante o tratamento. A classificação clínica de risco de recidiva levou em conta a idade, contagem de leucócitos e imunofenótipo ao diagnóstico, sendo considerado de “alto risco” o paciente com idade menor que um ano e maior ou igual a nove anos ou com contagem de leucócitos superior a 50.000/mm³ ou com LLA de células T. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe em 15 de maio de 2009, sob o número CAAE 0017.0.107.000-09.

As variáveis estudadas foram idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), peso, circunferência abdominal, superfície corpórea, história familiar de diabetes e hipercolesterolemia, corticoide utilizado durante o tratamento, grupo de risco clínico, protocolo terapêutico, imunofenotipagem, circunferência abdominal, contagem de leucócitos ao diagnóstico $>50\ 000/\text{mm}^3$, óbito à indução, intercorrências, recaída e óbito durante todo o tratamento. Os dados demográficos foram coletados ao diagnóstico e as amostras sanguíneas para aferição laboratorial das variáveis foram colhidas nos dias (D) de tratamento quimioterápico da indução da remissão, além das fases de intensificação e manutenção, de acordo com os protocolos de tratamento.

RESULTADOS

Participaram do estudo 80 pacientes com diagnóstico de LLA, dos quais 50 (62,5%) eram do sexo masculino, com média de idade ao diagnóstico de 9,31 anos (desvio-padrão=5,14; intervalo=8 meses a 18 anos); e 11 pacientes portadores de LMA, dos quais 4 (36,36%) eram do sexo masculino.

Os pacientes participantes do estudo tinham um SC variável entre 0,34 m² e 2,31 m² com uma média de 1,05 m² e desvio padrão de 0,42; e um IMC variável entre 11,98 kg/m² e 40,56 kg/m² com uma média de 17,6 kg/m² e desvio-padrão de 4,51.

Cinquenta e quatro pacientes (69,2%) foram classificados ao diagnóstico como “alto risco de recidiva”. Sessenta e oito (85%) seguiram o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI-99) e os doze restantes (15%) o protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Münster (BFM-95). Onze pacientes sofreram ao menos uma recaída durante a indução, sendo que desses, 5 utilizaram PRED e 14 DEXA. Trinta e sete pacientes (46,2%) vieram a óbito durante o tratamento, sendo que 25 destes óbitos (31,2%) ocorreram ainda durante a fase de indução da remissão.

Cinquenta e oito pacientes foram submetidos à imunofenotipagem, dos quais 48 (82,6%) foram diagnosticadas como LLA de células B e dez (17,2%) como LLA

de células T. Vinte e dois pacientes (37,9%) não possuíam resultado de imunofenotipagem disponível; nesses casos o diagnóstico de LLA foi feito a partir de critério citomorfológico.

De 80 pacientes recrutados, 56 possuíam dados de glicemia disponíveis. Destes, 14 (25%) apresentaram ao menos uma glicemia ≥ 200 mg/dL durante o tratamento e 42 (75%) pacientes mantiveram seus níveis glicêmicos abaixo de 200mg/dL. Ao analisar os dados, não houve diferença entre os grupos quando comparados segundo história familiar positiva para *diabetes mellitus* e hipercolesterolemia, gênero, imunofenótipo, óbito em qualquer etapa, óbito na indução, falha indutória, intercorrência infecciosa e/ou metabólica na indução e na intensificação. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação das características clínicas e demográficas dos pacientes com ou sem hiperglicemia durante o tratamento.

	Grupo com hiperglicemia	Grupo sem hiperglicemia	Total	p
História familiar de diabetes	8 (32%)	17 (68%)	25	0,824
História familiar de hipercolesterolemia	7 (43,7%)	9 (56,3%)	16	0,261
Sexo Masculino	8 (22,9%)	27 (77,1%)	35	0,633
Imunofenótipo T	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7	0,359
Óbito	6 (28,6%)	15 (71,4%)	21	0,965
Óbito na indução	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13	0,855
Falha indutória	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9	0,868
Intercorrências na indução	8 (25,8%)	23 (74,2%)	31	0,877
Intercorrências na intensificação	2 (20%)	8 (80%)	10	0,687

Nenhum paciente portador de LMA apresentou valores de glicemia ≥ 200 mg/dL.

Quanto ao corticóide utilizado, não houve diferença estatística se comparados com óbito em qualquer etapa, óbito na indução, falha indutória, intercorrência infecciosa e/ou metabólica na indução e na intensificação. Houve significância do corticóide apenas quando comparado a hiperglicemia ($p=0,024$), conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os grupos que fizeram uso de Prednisona ou Dexametasona durante o tratamento.

	Grupo com Prednisona	Grupo com Dexametasona	Total	p
Hiperglicemia	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14	0,024
Óbito na indução	10 (38,5%)	16 (61,5%)	26	0,565
Óbito	16 (44,4%)	20 (55,6%)	36	0,345
Falha indutória	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16	0,177
Intercorrências na indução	16 (51,6%)	15 (48,4%)	31	0,216
Intercorrências na intensificação	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9	0,128

Quanto à presença de intercorrências, sejam metabólicas ou infecciosas, não houve diferença estatística quando comparadas com colesterol nos D0 e 42, triglicérides no D42, amilase no D42 e leucócitos no D0 nas fases de indução e intensificação. Houve significância da presença de Intercorrências apenas quando comparado a triglicérides no D0 ($p=0,046$), conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Comparação das características laboratoriais com as intercorrências observadas durante Indução e Intensificação.

	Intercorrências na Indução		p	Intercorrências na Intensificação		p
	Sim	Não		Sim	Não	
Colesterol >200 mg/dl D0	1	1	0,591	0	2	0,283
Colesterol >200 mg/dl D42	2	0	0,372	1	1	0,937
Triglicérides >150 mg/dl D0	3	3	0,046	2	4	1,000
Triglicérides >150 mg/dl D42	3	0	0,200	0	3	0,073
Amilase >100 U/L D0	0	0	-	0	0	-

Amilase >100 U/l D42	3	1	0,825	2	2	0,893
Leucócitos >50.000/mm³ D0	5	11	0,477	2	14	0,948

DISCUSSÃO

Este estudo se propõe a avaliar a ocorrência de alterações metabólicas nas várias fases de tratamento da LLA, relacionando essas alterações a eventos desfavoráveis ocorridos durante o tratamento, ao perfil imunofenotípico, a agressões a órgãos-alvo, ao tipo de desfecho ao final do tratamento quimioterápico de crianças e adolescentes com leucemias agudas.

Os resultados sugerem que os pacientes que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento não diferem quanto à proporção de falha indutória, intercorrências infecciosas e/ou metabólicas, óbitos na indução e óbitos em qualquer etapa, quando em comparação com os pacientes que não desenvolvem esta complicação ao final das fases de indução e intensificação, resultados similares aos encontrados em estudo anterior ⁷.

Com relação ao GC utilizado, os resultados sugerem que os pacientes que receberam PRED durante o tratamento apresentaram maior risco de desenvolvimento de hiperglicemia, quando comparados com aqueles que receberam DEX, e similar aos resultados encontrados anteriormente ⁸. Esse achado foi semelhante ao presente estudo, no qual o uso do GC durante o tratamento associou-se ao desenvolvimento de hiperglicemia. Os estudos ainda não chegaram a um consenso a respeito de qual GC é melhor, mas em alguns deles a DEX pareceu ter vantagens clínicas sobre a PRED ^{9,10,11}.

No presente estudo nenhum paciente portador de LMA apresentou hiperglicemia, achado que pode ser justificado pelo fato de o protocolo de tratamento para LMA não incluir GC na fase de indução, diferente da LLA. O esquema de indução da remissão para LMA é composto por uma antraciclina associada à citarabina em infusão contínua ¹².

Neste estudo 25% dos pacientes desenvolveram hiperglicemia durante a indução, resultado diferente do encontrado em estudos onde essa taxa variou de 4-

15% em pacientes pediátricos ^{4, 13}. Hiperglicemia é uma complicação aguda reconhecida há algum tempo. Está bem estabelecido que os agentes usados em protocolos de indução, tais como os GC e a L-ASP, levam a anormalidades do metabolismo da glicose através da criação de um estado de resistência à insulina ou por lesão direta à célula beta do pâncreas, respectivamente ^{4, 1, 2, 8, 13, 7, 10, 11}.

Os efeitos mais comuns consequentes ao uso da L-ASP são pancreatite, hiperlipidemia severa, alteração na função hepática, reações alérgicas graves e trombose. Porém, o efeito adverso mais grave do seu uso é pancreatite aguda, e é também uma das causas mais comuns de parada no tratamento com L-ASP. Embora pancreatite tenha sido relatada como complicação após o uso de L-ASP, não foi observado nenhum paciente com pancreatite, o que é confirmado pela ausência de aumento dos valores de amilase no D42, após o uso concomitante de L-ASP com GC ^{14, 15}.

A associação entre Intercorrências na Indução e Triglicérides acima do valor normal no D0 mostrou-se estatisticamente significativa ($p=0,046$). Estudos anteriores indicam que hipertrigliceridemia é encontrada em pacientes tratados com L-asp, especialmente quando em combinação com esteroides., mas no D0, o paciente ainda não utilizou nenhuma droga. Também é relatado na literatura que hipertrigliceridemia é uma causa rara de pancreatite ^{16, 15, 17}.

Algumas limitações para este estudo precisam ser consideradas. Algumas informações não estavam disponíveis nos prontuários dos pacientes. As amostras de glicose séricas foram coletadas de forma aleatória, sem identificação se colhidas em jejum ou pós-prandial. Também não foram realizados testes de tolerância à glicose nem dosagem de hemoglobina glicada sérica, objetivando a triagem de pacientes possivelmente já portadores de diabetes subclínico ao diagnóstico.

CONCLUSÃO

A ocorrência de hiperglicemia não se relacionou a intercorrências, óbito ou falha indutória, durante todas as fases do tratamento de crianças e adolescentes em uso dos protocolos GBTLI-99 e BFM-95. Quando os pacientes foram

estratificados segundo o tipo de GC observou-se que o uso de DEX parece ter vantagens clínicas em relação à PRED.

REFERÊNCIAS

1. Alves C; Chaves C; Souza M. Diabetes Melito Transitório Relacionado à Terapia com L-Asparaginase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(4):635-8.
2. Roberson JR; Raju S; Shelso J; Pui C-H; Howard SC. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1207-12.
3. Hernandez-Espinosa D, Minano A, Ordonez A, Mota R, Martínez-Martínez I, Vicente V, Corral J. Dexamethasone induces a heat-stress response that ameliorates the conformational consequences on antithrombin of L-asparaginase treatment. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1128–33.
4. Baillargeon J; Langevin A-J, Mullins J; Ferry-Jr. RJ, DeAngulo G; Thomas PJ; Estrada J; Pitney A; Pollock BH. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-3.
5. Afzal S, Ethier M-C, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, Allen U, Ablu O, Sung L. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 1064–1068.
6. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Pui C-H, Howard SC. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009 February; 23(2): 245–250. doi:10.1038/leu.2008.289.

7. Roberson JR; Spraker HL; Shelso J; Zhou Y; Inaba H; Metzger ML; Rubnitz JE; Ribeiro RC; Sandlund JT; Jeha S; Pui C-H; Howard SC. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23(2): 245-50.

8. Sonabend RY; McKay SV; Okcu MF; Yan J; Haymond MW; Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *Journal of Pediatrics* 2008;155(1):73-8. (a)

9. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, Kaleita T, Dziura J, Liu H, Chen L, Nicoletti M, Stork L, Bostrom B, Neglia JP. A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009. 114: 1746-1752.

10. Sonabend RY; McKay SV; Okcu MF; Yan J; Haymond MW; Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:387-92. (b)

11. McNeer JL; Nachman. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology* 2010; 149, 638-652.

12. Bittencourt RI, Fernandes FB, Paz AA, Fogliatto L, Astigarraga CC, Friederich JR, Leugheur DS, Silla LMR. Leucemia mieloide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(3):202-207.

13. Lowas SR; Marks D; Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:814-8.
14. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical Course and Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase-Associated Pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 August; 53(2): 162–167. doi:10.1002/pbc.22076.
15. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *British Journal of Haematology*, 2012, 159, 18–27.
16. Ridola V, Buonomo PS, Maurizi P, Putzulu R, Annunziata ML, Pietrini D, Riccardi R. Severe Acute Hypertriglyceridemia During Acute Lymphoblastic Leukemia Induction Successfully Treated With Plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:378–380.
17. Salvador C, Meister B, Crazzolaro R, Kropshofer G. Management of Hypertriglyceridemia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Under persistent Therapy With Glucocorticoids and L-Asparaginase During Induction Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:771.

3.5. APÊNDICES

3.5.1. APÊNDICE 1 (Indução): Planilha de coleta de dados da LLA

Nome..... Reg:.....
 Gênero:..... End:..... Tel:.....
 Data nasc:...../...../..... Data diag:...../...../..... Final tto...../...../.....
 Hist. famil. diabete:..... Hist. famil. hipercolesterolemia:..... Uso ant. cortic:.....
 Classif. risco ao diag:..... Esquema terapêutico:.....
 Imunof:.....
 Genética:.....
 Peso:..... Est:..... IMC:..... SC:..... PA:..... X Circ. abd:.....

Baço:..... Fígado:..... Testículo:..... Lígido:..... Mediastino:.....
 Hemograma:Hb:.....GB:.....Pl:.....Glicemia:.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:.....HDL.....LDL.....Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:..... Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:..... K:..... Ca:..... P:..... Bic:.....
 Ferritina:..... T3:..... T4 livre:..... TP:..... TTPA:..... Fibrinogênio:.....
 D8: Hemograma: Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia :..... PA:.....
 Intercorrências:.....
 D15: Lígido:Glicemia:..... PA:..... Interc:.....
 D21: Glicemia:..... PA:..... Interc:.....
 D28: Lígido:..... Hemograma: Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Interc:.....
 D42: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:.....Glicemia:.....
 PA:.....Amilase.....Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:.....HDL.....LDL.....Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:..... Creatinina:.....
 PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca:.....P:.....Bic:.....
 MO:..... Interc:.....
 Ferritina:.....T3:.....T4 livre:.....TP:.....TTPA:..... Fibrinogênio:.....
 Endpoints: D8: data:...../..... Remissão:..... D28: data:...../..... Remissão:.....
 Recaída:..... Data:...../...../..... Novo esquema:..... Data:...../.....
 Óbito:..... Data:...../...../..... Causa:

3.5.2. APÊNDICE 2 (Intensificação e Consolidação): Planilha de coleta de dados da LLA

Nome:..... Reg:.....
 1 SEMANA: Hemograma: Hb:..... GB:.....Pl:..... Glicemia :.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico.....Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....MO:.....
 2 SEMANA: Hemograma: Hb:..... GB:.....Pl:..... Glicemia :.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico.....Uréia:.....Creatinina:.....

PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....MO:.....
 3 SEMANA: Hemograma: Hb:..... GB:.....Pl:..... Glicemia :.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico.....Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....MO:.....
 5 SEMANA: Hemograma: Hb:..... GB:.....Pl:..... Glicemia :.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico.....Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....MO:.....
 7 SEMANA: Hemograma: Hb:..... GB:.....Pl:..... Glicemia :.....
 Amilase..... Lipase:.....TGO.....TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico.....Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:.....Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....MO:.....
 Óbito:..... Data:...../...../..... Causa:

3.5.3. APÊNDICE 3 (Manutenção): Planilha de coleta de dados da LLA

Nome:..... Reg:.....
 Semana 26: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana 34: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana 42: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana 50: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana 58: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana 62: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....
 Semana70: Hemograma: Hb:.....GB:.....Pl:..... Glicemia:.....

3.5.4. APÊNDICE 4: Planilha de coleta de dados da LMA

Nome:..... Reg:.....
 INDUÇÃO (i): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 INDUÇÃO (f): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....

DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 INTENSIFIC. (i): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 INTENSIFIC. (f): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 CONSOLID. (i): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:.....
 Amilase..... Lipase:..... TGO..... TGP.....
 Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 CONSOLID. (f): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 MANUTENC. (i): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 MANUTENC. (f): Hb:..... GB:..... Pl:..... Glicemia:..... Amilase..... Lipase:.....
 TGO..... TGP..... Colesterol total:..... HDL..... LDL..... Triglicérides.....
 DHL:..... Ácido Úrico..... Uréia:.....Creatinina:.....
 PCR ultras:..... Na:.....K:.....Ca.....P:.....Bic:.....
 Óbito:..... Data:...../...../..... Causa: