

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

AUDREY KITTEL

**Série de casos de pancreatite aguda associada a PEG-asparaginase
em pacientes com Leucemia linfoblástica aguda**

PORTO ALEGRE
2023

AUDREY KITTEL

**Série de casos de pancreatite aguda associada a PEG-asparaginase
em pacientes com Leucemia linfoblástica aguda**

Trabalho de conclusão de residência médica como
requisito parcial à obtenção do título de
especialista em Oncologia Pediátrica do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora: Prof. (a) Mariana Bohns Michalowski

PORTO ALEGRE
2023

**Descritores: Leucemia Linfoide Aguda D054198, Pancreatite D010195,
Asparaginase D001215 Pediatria D010372**

CIP - Catalogação na Publicação

Kittel, Audrey

Série de casos de pancreatite aguda associada a
PEG-asparaginase em pacientes com Leucemia
linfoblástica aguda / Audrey Kittel. -- 2023.

29 f.

Orientadora: Mariana Bohns Michalowski.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Oncologia Pediátrica, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Leucemia linfóide aguda. 2. Pancreatite. 3.
Asparaginase. 4. Pediatria. I. Bohns Michalowski,
Mariana, orient. II. Título.

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a patologia mais comum entre as neoplasias pediátricas, correspondendo a cerca de 75% nesta população. O avanço na terapêutica permitiu o aumento da sobrevida geral para 80% a 90%. A asparaginase possui grande papel nesta evolução, porém está associada a diferentes toxicidades, como: hipersensibilidade, hiperglicemia, distúrbios da coagulação, neurotoxicidade, hipertrigliceridemia, hepatotoxicidade e a pancreatite aguda.

A pancreatite aguda associada a asparaginase ocorre em cerca de 2 a 18% dos pacientes com LLA que foram submetidos a esta medicação. Destes, 5 a 10% apresentam quadro de pancreatite grave, o que contraindica a continuidade do uso deste quimioterápico em muitos casos. As manifestações clínicas são variáveis desde um quadro de dor até sintomas semelhantes à sepse. Estes quadros podem cursar com complicações como pseudocisto, necrose e até coleções. O tratamento possui objetivo de dar suporte, consistindo em jejum e analgesia até melhora do quadro.

No presente estudo, descrevemos uma série de quatro casos: dois pacientes com quadros leves e dois com quadro grave de pancreatite aguda após o uso da PEG-asparaginase (AAP). Todos os casos aconteceram até 23 dias após o uso da medicação. O primeiro caso, apesar de assintomático, apresentou em exames de rotina alterações nos valores de amilase e lipase e imagem compatíveis com o diagnóstico. Um dos casos iniciou com dor abdominal tendo quadro leve e necessitando apenas de jejum e analgesia, não apresentando complicações posteriormente. Dois casos tiveram clínica semelhante à sepse com necessidade de droga vasoativa. Um deles evoluindo com pseudocisto e o outro com necrose pancreática. A contraindicação ao uso da PEG-ASP foi feita a ambos.

Apesar de apresentarmos um número pequeno de casos descritos de pancreatite, eles são compatíveis aos encontrados em revisão bibliográfica. A AAP é rara e pode levar a quadros graves com complicações e até a óbito. É de extrema importância que o clínico saiba reconhecer seus efeitos adversos e manejá-los de forma precoce, visto que os quadros graves podem ocasionar consequências que necessitam de tratamento intensivo, e consequentemente contraindicam o uso da PEG-ASP, essencial ao tratamento da LLA, o que nos leva ao questionamento sobre a possibilidade de continuidade desta medicação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO:	7
2. MATERIAL E MÉTODOS:	9
2.1 Pacientes:	9
2.2 Métodos:	9
3. RESULTADOS	10
3.1 Descrição de casos clínicos:	10
3.1.1 Caso 1:	10
3.1.1 Caso 2:	10
3.1.3 Caso 3:	11
3.1.4 Caso 4:	12
4. DISCUSSÃO:	12
5. CONCLUSÃO	21
6. REFERÊNCIAS	23
7. ANEXOS	26

ANEXOS

Figura 1: imagem de alteração pancreática.....	26
Tabela 1: Resumo dos caso clínicos..	27
Tabela 2: Avaliação por imagem e tratamento instituído.....	28
Gráfico 1: Níveis séricos de amilase.....	29
Gráfico 2: Níveis séricos de lipase.....	30

1. INTRODUÇÃO:

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a patologia mais comum nas neoplasias pediátricas, correspondendo a cerca de 75% nesta população. O avanço na terapêutica, que consiste em quimioterapia sistêmica em altas doses, permitiu o aumento da sobrevida geral em 5 anos maior que 90%. Desta forma, a toxicidade e os efeitos tardios causados pela quimioterapia têm despertado grande importância à medida que o tratamento evoluiu. (1–3).

Os pacientes diagnosticados com LLA são estratificados em: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Após, iniciam o tratamento quimioterápico que compreende quatro blocos de quimioterapia: indução, consolidação, reindução e manutenção conforme o protocolo de referência. Quanto maior o risco do paciente, maior será a dose que receberão dos quimioterápicos e mais vezes serão expostas àquelas substâncias, o que pode ocasionar maior toxicidade. (3)

Nesse contexto, a asparaginase, um dos quimioterápicos de grande responsabilidade pelo aumento da sobrevida destes indivíduos, também está associada a vários níveis de toxicidade. Dentre as mais comuns: hipersensibilidade, hiperglicemia, distúrbios da coagulação, neurotoxicidade, hipertrigliceridemia e hepatotoxicidade. Possui três principais formulações: duas derivadas da *Escherichia coli*, a L-asparaginase, forma nativa de *E. coli*, que teve a produção suspensa em 2012 nos Estados Unidos, e a PEG-asparaginase (PEG-ASP); a terceira preparação é derivada da bactéria *Erwinia chrysanthemi*, a Erwinia asparaginase. Estas formulações divergem quanto a farmacodinâmica, farmacocinética e propriedades imunogênicas. (1,3–5)

Independentemente da formulação, a asparaginase atua reduzindo as concentrações plasmáticas da asparagina, catalisando a desaminação da asparagina em ácido aspártico e amônia. Em níveis suficientes de atividade enzimática, a asparaginase leva a depleção completa das concentrações séricas da asparagina, privando os blastos da leucemia de usarem este aminoácido, o que ocasiona a diminuição da síntese proteica e, conseqüentemente, a morte celular. (4)

A pancreatite, por sua vez, é definida como a presença histológica de inflamação do parênquima pancreático. A pancreatite aguda associada ao uso da asparaginase ocorre em cerca de 2 a 18% dos pacientes com LLA que foram submetidos a esta terapêutica, sendo cerca de 5 a 10% apresentando quadro de pancreatite grave, o que pode contraindicar o uso deste quimioterápico na continuidade do tratamento. Sua patogênese ainda é desconhecida. O quadro clínico

compreende dor abdominal de forte intensidade em região epigástrica, podendo irradiar para ombros e região dorsal, associada ou não a náuseas e vômitos. Pode ocorrer febre baixa e derrame pleural. A criança pode também apresentar a síndrome inflamatória de resposta sistêmica (SIRS) que compreende taquicardia, taquipneia, hipotensão e febre. (1,2,6)

As complicações do quadro de pancreatite podem envolver a presença de pseudocistos ou necrose, que podem evoluir com coleção e infecção local. O sinal de Cullen é um sinal semiológico descrito como equimose na região periumbilical e deve-se a hemorragia retroperitoneal, podendo aparecer ao exame físico quando há este tipo de complicação. (1,6)

A maioria dos estudos realizados de pancreatite aguda realiza o diagnóstico através dos Critérios de Atlanta de 2012, de modo que requer a presença de dois dos seguintes: 1) dor abdominal típica e persistente; 2) nível sérico de amilase e/ou lipase aumentada em, pelo menos, três vezes em relação ao valor de referência; 3) imagem típica de pancreatite identificada através da ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC). Alguns estudos ainda utilizaram como critérios diagnósticos os critérios conforme o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). (1,6,7)

A imagem pode apresentar, nos casos graves, aumento pancreático e diminuição da ecogenicidade. A ecografia é considerada como ótimo e rápido meio de avaliação inicial por poder ser realizada à beira do leito, mas é um exame operador dependente e pouco sensível. A tomografia computadorizada (TC) de abdome demonstra de forma clara a necrose pancreática, se realizada dias ou mesmo semanas após a apresentação inicial. Os critérios de Balthazar são uma ferramenta amplamente utilizada para estratificar a gravidade através da avaliação da presença de inflamação e/ou coleção e do grau de necrose identificados através da TC, o que permite graduar e prever a gravidade clínica. Enquanto isso, a validade do uso da avaliação com ressonância nuclear magnética (RNM) ainda não está clara nas crianças. (8)

O tratamento tem o objetivo de suporte, consistindo na redução dos sinais e sintomas e na monitorização das complicações. A analgesia com opióides está indicada e o jejum deve ser mantido enquanto houver a queixa de dor, podendo ser liberada a alimentação enteral precoce quando houver melhora da queixa. A necessidade de expansão volêmica e uso de antibióticos fica a critério clínico. Outras

medicações como octreotida tem resultados ainda controversos e sua utilidade não está bem estabelecida. (1,2)

A segurança da reexposição do paciente a esta medicação após a pancreatite não é um consenso. A maioria dos estudos apresenta que os pacientes com quadros leves, em que houve melhora dos índices de amilase e lipase em 48 horas sem complicações, podem ainda ser expostos novamente à medicação, podendo ter eventual recorrência. Nos casos graves, tende-se a evitar o uso de asparaginase. Os estudos apresentam valores discrepantes quanto à recorrência dos casos, variando de 17 a 63%. (1,2,5)

Considerando a importância do reconhecimento precoce destes casos para adequado manejo, no presente trabalho relatamos uma série de casos clínicos de pancreatite aguda associada ao uso da PEG-asparaginase em nossa instituição.

2. MATERIAL E MÉTODOS:

2.1 Pacientes:

Foram descritos todos os casos de pancreatite aguda associada ao uso de PEG-ASP em crianças em tratamento para LLA de novo entre os anos de 2018 e 2023 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no projeto sob número 2020/0283 sob CAAE: 32764720.9.1001.5327.

2.2 Métodos:

O estudo consiste em uma revisão de prontuário e a descrição dos quatro casos com revisão da literatura.

As seguintes variáveis foram anotadas e avaliadas: idade, sexo, diagnóstico e estratificação de risco da LLA, número de exposições a PEG-ASP, tempo entre a exposição da PEG-ASP e os primeiros sintomas; bloco de quimioterapia; quadro clínico; valores de amilase e lipase; exames de imagem realizados; tratamento instituído; complicações; reavaliação com novos exames de imagem.

3. RESULTADOS

3.1 Descrição de casos clínicos:

3.1.1 Caso 1:

Feminina, 2 anos, diagnosticada com LLA tipo B, alto risco, em tratamento conforme protocolo IC-BFM 2009. A paciente recebeu 5 infusões endovenosas de PEG-ASP na dose 2500 U/m². Após realização do protocolo de consolidação HR3, paciente foi hospitalizada por neutropenia febril. Iniciado tratamento com cefepime 150 mg/kg/dia. Hemocultura cateter e periférica apresentando *Klebsiella pneumoniae* multissensível. Paciente sem queixas clínicas. Coletou exames laboratoriais de rotina, onze dias após a administração da PEG-ASP, onde foi identificada elevação de amilase (200 U/L - valor de referência: 28-101 U/L) e lipase (751 U/L - valor de referência: menor que 60 U/L). Iniciado jejum e hidratação, sendo reiniciado dieta branda após 24 horas devido redução da amilase (135 U/L) e lipase (290 U/L). A TC de abdome demonstrou aumento discreto do pâncreas, sem outras alterações. Mantido apenas em acompanhamento, sem necessidade de medicações analgésicas. Sem complicações clínicas subsequentes. Paciente manteve o uso da PEG-ASP na continuidade do tratamento, tendo recebido 3 infusões de PEG-ASP 2500 U/m² sem novas intercorrências.

3.1.1 Caso 2:

Masculino, 14 anos, diagnosticado com LLA tipo B, risco intermediário, em tratamento conforme protocolo IC-BFM 2009, tendo recebido 3 infusões de PEG-ASP na dose de 2500 U/m². Após, vinte e dois dias da última administração, paciente é trazido à emergência por quadro de crises convulsivas. Iniciado anticonvulsivantes, além de cefepime e aciclovir como forma de cobertura para infecção em sistema nervoso central. A TC de crânio identificou sinais de Leucoencefalopatia posterior reversível, descartado infecção através da coleta e avaliação do líquido.

Contudo, no dia seguinte (23 dias após PEG-ASP) inicia com taquicardia e hipotensão com necessidade de droga vasoativa (noradrenalina e milrinone), sem febre. Não apresentava dor abdominal, náuseas ou vômitos. Nos exames laboratoriais, foi identificado aumento de amilase (567 U/L) e lipase (476 U/L). O paciente estava em jejum devido ao sensorio rebaixado. Nos dois dias seguintes, ainda necessitou de drogas vasoativas. Houve normalização da amilase e lipase após

cerca de 72 horas e conseqüentemente progressão da dieta. A ecografia foi realizada após 6 dias da chegada ao hospital e não identificou alterações.

A TC de abdome, realizada 12 dias após a internação, evidenciou aumento pancreático com atenuação parenquimatosa usual ao estudo sem o uso de contraste com importante densificação dos planos adiposos peripancreáticos, de aspecto heterogêneo (necrose gordurosa), associado a espessamento das fâscias pararrenais e látero-conal.

Aproximadamente um mês do quadro acima, foram realizadas avaliações com ecografia abdominal que demonstrou o pâncreas levemente heterogêneo e com pequeno aumento volumétrico difuso, não tendo coleções líquidas. A TC de abdome demonstrou redução do adensamento de planos adiposos peripancreáticos e espessamento de fâscias, não sendo identificado necrose.

Este paciente não foi exposto novamente à PEG-ASP por ter completado o previsto no protocolo assistencial.

3.1.3 Caso 3:

Feminino, 6 anos, diagnosticada com LLA tipo B Phi, translocação (9;22). A paciente em vigência da indução IA tendo recebido a segunda infusão da PEG-ASP na dose 2500 U/m², internada em recuperação de mucosite oral e em uso de micafungina e fentanil para analgesia. A paciente estava em uso de imatinibe oral e onze dias após a administração da PEG-ASP iniciou com dor abdominal associada a náuseas com redução da aceitação alimentar. Inicialmente, foi ajustado apenas a analgesia e realizada ecografia abdominal que não identificou alterações.

No segundo dia, evoluiu com vômitos e persistência da dor periumbilical, enquanto os exames laboratoriais identificaram amilase 836 U/L e lipase 2174 U/L. Optado por início do jejum, aumento da dose de fentanil contínua e realizada nova ecografia que demonstrou o pâncreas com ecogenicidade finamente heterogênea, dimensões levemente aumentadas e lâminas líquidas peripancreáticas. O imatinibe foi suspenso e seguiu o uso de corticoide diário. Após 48 horas em jejum, teve queda dos valores de amilase (118 U/L) e lipase (122 U/L) sérica. A dieta líquida foi iniciada com boa aceitação e redução da analgesia.

No quinto dia, foi feita uma nova ecografia de controle que demonstrou o pâncreas com aparente aumento, não se identificando lâminas líquidas ou coleções no retroperitônio. Pequena quantidade de líquido peripancreático e moderada

quantidade de líquido livre na pelve. Com cerca de um mês, foi realizada nova ecografia que mostrou pâncreas com leve alteração da ecogenicidade, mas sem alterações compatíveis com necrose ou com coleção.

Deste modo, como a paciente não apresentou complicações após e teve melhora dos níveis de amilase e lipase em 48 horas, não foi contraindicado o uso da PEG-ASP.

3.1.4 Caso 4:

Masculino, 3 anos, diagnosticado com LLA tipo B comum, em vigência de tratamento conforme o protocolo IC-BFM 2009 para baixo risco. Após 16 dias da segunda dose de PEG-ASP de 2500 U/m² da indução, paciente iniciou com náuseas e vômitos associado a dor abdominal aguda de forte intensidade. Iniciado expansão volêmica e mantido com hidratação endovenosa, antibiótico empírico de amplo espectro (cefepime), jejum e analgesia fixa (morfina intermitente). Os exames laboratoriais demonstraram amilase 403 U/L e lipase 1365 U/L. Fibrinogênio 91 mg/dL sendo indicado o uso de crioprecipitado, demais exames laboratoriais sem alterações. A ecografia de abdome indicou aumento de volume da cauda do pâncreas com líquido livre e infiltração dos planos adiposos adjacentes.

No dia seguinte, apresentava abdome tenso, tendo febre e instabilidade hemodinâmica, optou-se por escalonar antibiótico para meropenem, vancomicina e polimixina B, também tendo recebido nova expansão volêmica e encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI). Recebeu vitamina K (INR 1,79) e novamente crioprecipitado (fibrinogênio 91 mg/dL). A TC de abdome demonstrou pâncreas com aumento difuso e edema associado a áreas de hipocaptção de contraste (pelo menos 60% do parênquima, predominando no corpo e na cauda), com possível componente necrótico associado (Imagem 1). Também, com presença de importante infiltrado da gordura peripancreática no andar superior do abdome e volumosa ascite. Na UTI, foi iniciado a analgesia contínua com fentanil, assim como a correção de eletrólitos por hipocalcemia.

No terceiro dia, estava com o abdome mais tenso e com esquimose periumbilical (sinal de Cullen). Ainda com quadro de prostração e com edema peripalpebral, porém já com melhora do quadro e estabilidade hemodinâmica. Como as hemoculturas da chegada não apresentaram crescimento, foi suspenso a vancomicina e a polimixina B. Na urocultura da entrada, foi isolada *Morganella*

morgani multissensível. Mantinha necessidade de correção da hipocalcemia. Amilase 231 U/L e Lipase 457 U/L.

No quarto dia, recebeu novamente crioprecipitado por manter alterações das provas de coagulação e iniciado L-carnitina. Além disso, como o paciente mantinha curva de melhora do quadro clínico, houve liberação de água por via oral e, inclusive, de dieta líquida. Amilase 121 U/L e lipase 142 U/L. Nos dias seguintes, houve redução da analgesia e liberação de dieta hipolipídica. Além disso, as enzimas pancreáticas retornaram a valores adequados. O meropenem foi mantido por 15 dias.

A ecografia abdominal de controle, uma semana após, apresentou redução do volume pancreático, ecogenicidade heterogênea superponível ao achado da tomografia anterior. Não foi identificada coleção intrapancreática. Contudo, no espaço entre o baço e o estômago, coleção grosseiramente septada com volume de 120 cm³. Após 15 dias do quadro inicial, nova ecografia abdominal evidenciou que houve organização da coleção, com volume de aproximadamente 260 cm³ com redução das septações, porém ainda sem definição de cápsula. Mínima quantidade de líquido livre na cavidade abdominal. Pâncreas ainda heterogêneo, com leve redução da espessura de forma generalizada. Esta coleção evoluiu nos meses seguintes para um pseudocisto que reduziu. Por todo o quadro descrito anteriormente, o paciente não foi novamente exposto à PEG-ASP. Terminou o tratamento em e encontra-se em remissão há dois anos.

4. DISCUSSÃO:

A leucemia linfoblástica aguda é uma das neoplasias que teve importante aumento das taxas de sobrevivência geral ao longo das décadas, o que se deve aos ajustes realizados ao longo de diversos protocolos internacionais e aprimoramento no uso dos agentes quimioterápicos. Contudo e por isto, os efeitos tardios e a toxicidade têm despertado o interesse de maiores estudos. A asparaginase, droga chave no tratamento destas crianças, possui diversos níveis de toxicidade. Entre elas, a pancreatite aguda associada ao seu uso foi avaliada em poucos ensaios clínicos com grande número de indivíduos que permitam demonstrar a relação entre a dose, a duração, ou o tipo de formulação da asparaginase e o desenvolvimento desta patologia. O mecanismo patogênico também ainda não está claro. (7)

No momento, existem cinco formulações aprovadas pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da LLA. Um primeiro tipo que possui curta

ação: a L-asparaginase, derivada da *Escherichia coli*; a Erwinia asparaginase, derivada a partir da *Erwinia chrysanthemi*. Outras duas formulações com ação prolongada: a PEG-ASP e a calaspargase. A formulação de atividade prolongada originada a partir da *Erwinia chrysanthemi*, a pegcrisantaspase, foi descontinuada em estudos de fase I devido a toxicidades. (3,9)

As formulações de asparaginase disponíveis divergem entre si quanto à farmacocinética, farmacodinâmica e os fatores imunogênicos. Atualmente, no Brasil, os protocolos de tratamento de LLA utilizam a PEG-ASP. Ela possui tempo de meia-vida de cerca de 5,8 dias, possibilitando menor número de doses, determinando o calendário de uso conforme o protocolo. (1,2)

A administração da asparaginase pode ser tanto via intramuscular como endovenosa. Embora a via intramuscular apresente menos reações alérgicas, ela acaba tendo menores níveis plasmáticos, aumento da chance de sangramento local naqueles com trombocitopenia e ocasionar dor local, que pode ser reduzido com a administração de anestésico. (2,3,10)

Entre as toxicidades, a pancreatite se destaca por ainda não compreendermos sua patologia e ter consequências graves. O diagnóstico de pancreatite aguda na faixa etária pediátrica é realizado com base nos Critérios de Atlanta de 2012. Estes, foram criados inicialmente para identificar os casos na faixa etária adulta, que apresentam outros fatores de predisposição para o desenvolvimento, como por exemplo a litíase biliar e o consumo de álcool. Embora o avanço do conhecimento, até o momento não temos uma definição de critérios específicos para a faixa pediátrica, e em especial para aquelas em tratamento quimioterápico, como o uso da asparaginase. (1,6)

O quadro clínico pode se assemelhar aos sinais e sintomas de SIRS, ocasionando dificuldade em realizar o diagnóstico. Na nossa série de casos, tivemos dois indivíduos que inicialmente apresentaram quadro de febre, taquicardia e hipotensão, sendo tratados como choque séptico, usando antibiótico de amplo espectro (cefepime), com necessidade de expansão volêmica e droga vasoativa. O indivíduo número 2 não apresentou dor abdominal e teve os primeiros exames séricos de amilase e lipase realizados apenas 48 horas do quadro inicial, enquanto o primeiro exame de imagem foi realizado apenas seis dias após o evento. O indivíduo número 4, teve quadro de dor abdominal associada aos primeiros sintomas, por isso teve a suspeita clínica mais rápida e coleta da amilase e lipase séricas ainda no primeiro dia. (6)

O segundo caso apresentou como queixa inicial cefaleia seguido de crise convulsiva, tendo diagnóstico de PRES após realização de RNM de crânio. Na revisão de literatura, foi encontrado o relato de dois casos pediátricos em que o quadro de PRES esteve associado a pancreatite por PEG-ASP. Diferentemente do que apresentamos, estas crianças tiveram inicialmente pancreatite e evoluíram com PRES. Existem relatos de casos, em adultos, associando pancreatite não relacionada ao uso de quimioterápicos ao desenvolvimento de PRES. Tal mecanismo e associação ainda não está estabelecido, necessitando de mais estudos. A PEG-ASP também pode causar neurotoxicidade e explicar a dificuldade no diagnóstico deste paciente. (11)

Nos Critérios de Atlanta de 2012, a alteração por imagem deve ser um dos pontos de avaliação. Na maioria dos estudos, a imagem inicial realizada é a ecografia abdominal, devido à sua facilidade em realizá-la à beira do leito e ampla disponibilidade. A sensibilidade deste exame é baixa e pode ser operador dependente. A TC de abdome é considerado o exame ideal por melhor visualização de todo o pâncreas, avaliação de possíveis complicações e as alterações encontradas serem mantidas por tempo prolongado. (6,8)

Nos nossos casos, o exame de imagem de escolha inicialmente foi a ecografia abdominal, assim como na maioria dos estudos (Tabela 2). Apesar da facilidade de realizá-lo à beira do leito, houve demora na realização e houve dificuldades na identificação da alteração do parênquima pancreático. Enquanto a TC de abdome foi realizada dias até semanas após o diagnóstico inicial e teve importância na avaliação do quadro clínico e das complicações. O caso de número 1 realizou apenas TC de abdome que demonstrou alteração. Embora o caso de número 2 apresentasse uma clínica de gravidade importante, a primeira ecografia abdominal não identificou alterações e foi realizada após 6 dias o evento inicial, enquanto a TC de abdome foi realizada 12 dias após o primeiro evento e identificou aumento pancreático, atenuação parenquimatosa e necrose gordurosa. Os casos 3 e 4, tiveram as alterações visualizadas através da ecografia abdominal. (8)

Richardson et al, em estudo retrospectivo com casos de pancreatite em crianças tratadas para LLA no período de 2007 a 2018, descreveu 72 pacientes que apresentaram 88 episódios de pancreatite aguda. Quando o paciente apresentava quadro leve conforme CTAEC, a ecografia não realizou diagnóstico e nenhuma das

avaliações ecográficas conseguiu avaliar todo o pâncreas. A ecografia possui uma sensibilidade para pancreatite aguda de 47%, enquanto a TC de 98%. (8)

Na nossa série de casos, a lipase teve aumento expressivo em relação à amilase. A lipase apresentou pico variável entre 476 U/L até 2174 U/L, com mediana 1433,5 U/L. A amilase teve pico variando entre 200 U/L até 836 U/L com mediana de 686,5 U/L (Gráfico 1 e 2). O paciente número 1 apresentou leve alteração da amilase não sendo considerado conforme os Critérios de Atlanta. Knoderer et al., também demonstraram que no seu grupo a lipase atingiu valores maiores do que a amilase. Kearney et al., apresentou em estudo média do valor da lipase de 1143 U/L e a média do valor de amilase de 553 U/L. Denton et al., não considerou os valores de lipase dentre os critérios diagnósticos, o que pode ter reduzido o número de pacientes com diagnóstico, uma vez que pode ocorrer um dos valores da amilase ou lipase ainda dentro dos valores da normalidade, apesar da imagem e clínica compatível com a pancreatite. Portanto, a lipase aparenta ter uma maior sensibilidade quando comparado à amilase e ambas devem ser dosadas, visto que pode acontecer de uma estar alterada e a outra não. (7,12,13)

Um outro desafio passa a ser a definição dos quadros leves em que ocorrem resolução até 48 horas dos sintomas clínicos e dos valores séricos de amilase e lipase, também não desenvolvem complicações. Estes pacientes são submetidos a reexposição e a chance de novo caso de pancreatite é possível. Nesta série de casos, os pacientes de número 1 e 3 apresentaram resolução até cerca de 48 horas da sintomatologia clínica e dos valores séricos de amilase e lipase, portanto consideradas como pancreatite leve e utilizaram novamente a PEG-ASP, sem complicações posteriores. (1,6,7)

Knoderer et al. em estudo retrospectivo no período de 1999-2004 identificou 62 casos de pancreatites em 48 (19%) pacientes durante o tratamento para LLA, leucemia mieloide aguda ou linfoma não Hodgkin. Neste estudo foi usado como alternativa a classificação de acordo com CTCAE, graduando de grau 1 a 5. Casos leves que não seriam diagnosticados acabaram sendo identificados. A maioria (43%) dos pacientes apresentaram quadro leve. Quadros moderados a graves foram em torno de 2%. Em 26 pacientes foi mantido o uso da asparaginase ao longo do tratamento, porém dois tiveram uma segunda vez. Não foi identificado um momento do tratamento em que houve maior ocorrência. Aqueles que receberam a E. coli asparaginase, tiveram uma média de 12 dias após a última dose. Enquanto os

indivíduos que receberam a PEG-ASP foi visto que, em média, até 26 dias (1 a 71 dias). Apesar, da E. coli asparaginase apresentar meia vida de 26 horas e a PEG-ASP aproximadamente 6 dias. (7)

Diretrizes pediátricas atuais recomendam a reexposição para aquelas crianças com quadro moderado, conforme os Critérios de Atlanta, em que ocorre resolução dos sintomas e melhora dos valores da amilase e/ou lipase em até 48 horas. No entanto, em painel de especialistas sugere-se a descontinuação para adolescentes e adultos que desenvolveram pancreatite. (6,14,15)

Enquanto os casos considerados graves, que permanência de aumento da amilase e lipase sérica por mais de 48 horas, persistência de quadro clínico e desenvolvimento de complicações, possuem contraindicação ao uso da PEG-ASP. Nesta série, o caso de número 4 apresentou necrose gordurosa, porém estava no último bloco de quimioterapia que tinha a PEG-ASP, apesar de ser contraindicado o uso, também não teria nova possibilidade de uso. O caso de número 2 evoluiu com pseudocisto e estava na indução da LLA, portanto teve a PEG-ASP contraindicada. (2,14,15)

Raja et al. em estudo retrospectivo com pacientes em tratamento para LLA, no período de 2008 até 2012, conforme o protocolo *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) 2008*. Dentre os 805 pacientes, foram identificados 45 que evoluíram com pancreatite aguda relacionada ao uso da PEG-ASP. A mediana de idade foi de 5 anos, variando de 1 a 17 anos. Nenhum dos pacientes tinha história prévia ou familiar de pancreatite, hiperlipidemia ou litíase biliar. O tempo médio entre a administração do quimioterápico em questão e o desenvolvimento foi de 11 dias, porém nos pacientes de baixo risco houve maior demora até o quadro clínico. (2)

Trinta (68%) pacientes apresentaram sinais e sintomas sugestivos de SIRS, devido à dificuldade na avaliação inicial e melhor definição do diagnóstico. Onze pacientes (24%) foram diagnosticados com exames de imagem e sintomas compatíveis, não apresentando elevação de amilase e/ou lipase maior que três vezes. Dezenove (42%) desenvolveram complicações como pseudocistos e/ou pancreatite necrotizante ou hemorrágica, desses dez tiveram que ser abordados cirurgicamente. Um paciente morreu devido a quadro hemorrágico, perfuração intestinal e sepse. (2)

Rank et al. avaliou 168 pacientes que tiveram pancreatite relacionada a PEG-ASP durante o tratamento com protocolo NOPHO 2008. Destes, 103 apresentaram

sinais e sintomas de SIRS, 39% (65) estiveram internados em leito de UTI e deles 18% necessitaram de uso de droga vasoativa. Em torno de 27% dos pacientes evoluíram com pseudocistos. Três pacientes faleceram, 54% da amostra evoluiu com complicações agudas e 20% evoluíram com complicações persistentes. (15)

Kearney et al. em estudo retrospectivo avaliou 1583 indivíduos de 0 até 18 anos com diagnóstico de LLA que trataram, no período de 1987 até 2003, conforme protocolos do *Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia (DFCI ALL)*. Foram identificados 28 dos 403 pacientes com pelo menos um episódio de pancreatite. Dezoito por cento desenvolveram após a primeira dose durante a fase de indução e na fase pós-indução cerca de 79% desenvolveram nas primeiras dez semanas da fase de consolidação. Dezesesseis pacientes foram reexpostos à PEG-ASP, porém 10 tiveram um segundo episódio. Entretanto, a maioria destes foram reexpostos e receberam várias doses da PEG-ASP, sugerindo poder ser possível a administração algumas doses adicionais em crianças após um episódio inicial. (13)

Com relação às diferentes formulações da asparaginase, a origem, a formulação ou a via de administração não parece ter influência no risco de ocasioná-la. Vrooman et al, em estudo com pacientes recém-diagnosticados com LLA, comparou o uso de PEG-ASP com a calaspargase. Esta última, ainda inédita no Brasil, não apresentou diferença em relação às toxicidades quando comparada a PEG-ASP. Contudo, a calaspargase possui atividade sustentada por mais tempo, ou seja, após uma única dose pode ser identificada atividade até 3 semanas em comparação a PEG-ASP, o que permite que menos doses sejam administradas. Mauney et al, em revisão dos casos de pancreatite que realizaram tratamento conforme os protocolos *Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia (DFCI ALL) 05-001 e 11-001*, não demonstrou significância estatística na incidência de pancreatite apesar do uso da PEG-ASP, L-asparaginase e calaspargase.(9,16)

Lyngaard et al. avaliou os níveis de atividade da enzima asparaginase e o desenvolvimento de toxicidades nos pacientes em tratamento com NOPHO ALL 2008. Foi visto que dos 68 casos de pancreatite em estudo, 5,9% apresentaram níveis de atividade da enzima abaixo; 57,4% tiveram nível terapêutico; e 36,8% tiveram alto nível. Neste último grupo, não foram observados muitos indivíduos com quadro grave. Kloos et al. em avaliação de toxicidades também não identificou relação em relação ao aumento da atividade da asparaginase e aumento da incidência de pancreatite. Na nossa série de casos, não realizamos esta comparação. (17,18)

Outros fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de pancreatite associada a PEG-ASP. Alguns trabalhos apresentaram associação entre idade e a pancreatite, demonstrando que adolescentes têm maior risco de desenvolver, o que não teve correlação na nossa série de casos, apenas um era adolescente. Gupta et al, ao avaliar 4046 pacientes e a toxicidade da asparaginase, relata que houve uma tendência ao grupo dos adolescentes e adultos jovens apresentaram maior chance de pancreatite. Os autores ainda relatam que a toxicidade poderia ser diminuída com ajuste de dose. Abbott et al., em revisão retrospectiva de 186 pacientes, 8 apresentaram pancreatite (4,3%) e demonstrou associação entre aumento da idade e pancreatite, mas também ao desenvolvimento de outras reações adversas. Kearney et al, apresentou que crianças entre 10 e 18 anos apresentaram risco 2,4 vezes maior de desenvolver pancreatite quando comparados com pacientes mais jovens. Wang et al., apresentou um aumento de 1,87 no risco dos adolescentes desenvolverem em relação aos menores de 10 anos. (13,19–21)

Rank et al. identificaram indivíduos com idade entre 10 e 17,9 anos tiveram aumento do risco de desenvolver pancreatite relacionada a PEG-ASP. Além de aumento do risco de complicações agudas, como: necessidade do uso de insulina, internação em UTI, desenvolvimento de pseudocisto e óbito. Assim como, o aumento do risco de desenvolver complicações crônicas, dentre elas: permanência de enzimas pancreáticas elevadas, imagem persistente de inflamação ou edema pancreático, pseudocistos ou hemorragia, necessidade permanente de insulina e dor abdominal recorrente. Os autores citam que as alterações hormonais próprias dessa fase poderiam ocasionar o aumento da frequência da resistência à insulina e síndrome metabólica durante a puberdade, o que tem sido associado à dislipidemia e diminuição da capacidade antioxidante. Desta forma, o estresse oxidativo e a inflamação desempenharam papel na patogênese da pancreatite e nas complicações relacionadas. (15)

Alguns estudos ainda tentam associar fatores como o número de doses realizadas; o uso de outros quimioterápicos concomitante como a mercaptopurina, glicocorticóides e daunorrubicina; hipertrigliceridemia grave associada a PEG-ASP; translocação da microbiota do intestino; distúrbios de coagulação; e até níveis de infiltração leucêmica no pâncreas alterando a microarquitetura. No entanto, ainda precisam de maior investigação. (1,2,7,13)

Knoderer et al., cita os diversos quimioterápicos utilizados em conjunto a PEG-ASP conforme os protocolos de tratamento e que podem também estar associados ao desenvolvimento da pancreatite. Kearney et al., relata que em seu estudo apesar do diagnóstico de pancreatite relacionado à asparaginase, os pacientes também estavam em uso de corticosteróides, 6-mercaptopurina e até mesmo em uso de sulfametoxazol-trimetoprim. Na nossa série, os dois primeiros casos não estavam em uso de quimioterapia. Os casos 3 e 4 estavam em uso de prednisolona via oral. E, o paciente do caso 3, também, estava em uso de imatinibe via oral. (7)

A hipertrigliceridemia é uma possível complicação amplamente conhecida nos pacientes que fazem uso da PEG-ASP. Contudo, a avaliação dos níveis de insulina destes pacientes ainda é escassa nos estudos e poderia representar um importante olhar tanto para fatores desencadeantes como para as complicações a longo prazo destes pacientes. Chávez-Aguilar et al. ao avaliar pacientes com LLA, entre 4 e 18 anos, que realizaram o protocolo *St Jude Total XV*, e identificaram que os níveis de insulina, colesterol total e o índice de *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) antes do início do tratamento foram maiores em crianças que desenvolveram pancreatite relacionada à L-asparaginase. (22)

Atualmente, os estudos da pancreatite apontam a avaliação da predisposição genética e a pesquisa por certos polimorfismos, o que pode ter múltiplas vias envolvidas, tais como a propensão da ativação de pró enzimas e a degradação de enzimas, integridade da matriz extracelular e perfil inflamatório. (21,23–25)

Liu et. al, em estudo com crianças, adolescentes e adultos jovens que realizaram tratamento para LLA em variados protocolos, conseguiu avaliar 4217 pacientes no grupo coorte e 162 paciente no grupo controle, tendo 380 variantes identificadas apenas no CPA2 (carboxipeptidase A2), sendo 16 delas associadas à pancreatite. A variante com maior risco foi a rs199695765 que resultou na terminação precoce da região do propeptídeo. Dois pacientes apresentaram-na e desenvolveram pancreatite grave após semanas da primeira administração da asparaginase, sugerindo que esses indivíduos não tolerariam por tempo suficiente para o quimioterápico ter efeito. O mecanismo envolvido para essas variantes causarem aumento do risco de pancreatite ainda não é claro. Os pacientes heterozigotos para variantes funcionalmente prejudicadas em uma isoforma relacionada, CPA1, apresentam maior risco de pancreatite crônica. Outros principais genes que foram identificados e relacionados à pancreatite, como DOCK5, ACTN2 e MICAL2, estão

vinculados à função do citoesqueleto, o que corrobora a hipótese de que a ruptura do citoesqueleto pode estar associada. O gene FHIT, também identificado, está envolvido no metabolismo das purinas, o que pode vincular as tiopurinas a alguns casos desta patologia. (23)

Grimers et al., identificou em estudo com crianças de origem hispânica que a variante do V470M (rs213950) no gene CFTR, mesmo gene alterado na fibrose cística, teve prevalência nas crianças que apresentaram pancreatite aguda em tratamento para LLA. Wang et al., ao avaliar 12 pacientes com pancreatite e comparar com grupo controle identificou que os polimorfismos do gene ULK2 podem estar relacionados ao desenvolvimento da pancreatite secundária a PEG-ASP. (21,24)

Wolthers et al., em estudo com crianças com LLA em tratamento no período de 2000 a 2016, coletou amostras de DNA para avaliação do polimorfismo de nucleotídeo único naqueles desenvolveram pancreatite relacionada a asparaginase. Foi encontrado que a variante rs62228256 possui maior associação com este tipo de pancreatite e está documentado um aumento quantitativo deste locus para este gene no tecido pancreático. O rs13228878 e o rs10273639 também demonstraram risco aumentado e ambos estão localizados no PRSS1 e PRSS2 no cromossomo 7. (25)

Mais recentemente, Nielsen et al, em estudo publicado em 2022, utilizaram inteligência artificial para identificar quais pacientes teriam maiores riscos de desenvolver pancreatite secundária a asparaginase a partir dos polimorfismos descobertos e citados anteriormente. (26)

Com essa possibilidade de identificação de fatores de risco antes do uso da asparaginase ou logo após o primeiro episódio de pancreatite, podemos ter uma melhor avaliação dos riscos e benefícios que o uso deste quimioterápico pode levar. Contudo, os ensaios clínicos nesta linha ainda são pequenos e difíceis de serem reproduzidos. O próximo passo será a avaliação do DNA destes pacientes.

5. CONCLUSÃO

A asparaginase apesar de essencial ao tratamento da LLA, apresenta grande toxicidade, de modo que uma pode sobrepor a outra confundindo a avaliação. O quadro clínico inicial pode se assemelhar ao quadro de SIRS e dificultar o diagnóstico de pancreatite que é raro. Àqueles com quadros graves podem ter consequências a curto e longo prazo, além de necessidade de internação prolongada e até mesmo de terapia intensiva, podendo evoluir a óbito.

Atualmente, temos dificuldades em caracterizar os quadros leves a moderados, visto que os critérios ainda são extrapolados da população adulta para a pediátrica. Os quadros graves podem ocasionar a contraindicação ao uso da PEG-ASP, o que prejudica o tratamento da leucemia, aumentando o risco de recaída no futuro.

Além disso, nos últimos anos houve progresso na avaliação dos polimorfismos genéticos que predispõem aos casos de pancreatite aguda e que ainda necessitam de mais estudos. Esta vertente de pesquisa pode ser de grande utilidade na identificação e em uma melhor indicação dos pacientes que podem ser reexpostos a este quimioterápico com menor risco de desenvolver novamente a pancreatite.

6. REFERÊNCIAS

1. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18–27.
2. Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, Prunsild K, Zeller B, Vaitkeviciene G, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Br J Haematol*. 2014;165(1):126–33.
3. Gibson A, Hernandez C, Tejada FNH, Kawedia J, Rytting M, Cuglievan B. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Perspectives. *Pediatr Drugs*. 2021;23(5):457–63.
4. Hijiya N, Van Der Sluis IM. Asparaginase-Associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):748–57.
5. Oparaji JA, Rose F, Okafor D, Howard A, Turner RL, Orabi AI, et al. Risk Factors for Asparaginase-associated Pancreatitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):907–13.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
7. Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007 Oct 15;49(5):634–9.
8. Richardson R, Morin CE, Wheeler CA, Guo Y, Li Y, Jeha S, et al. Ultrasound has limited diagnostic utility in children with acute lymphoblastic leukemia developing pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):1–8.
9. Vrooman LM, Blonquist TM, Stevenson KE, Supko JG, Hunt SK, Cronholm SM, et al. Efficacy and Toxicity of Pegaspargase and Calaspargase Pegol in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3496–505.
10. Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, Woodward C, Vrooman LM, Neuberg DS, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(7):1351–3.
11. Scheuermann A, Harker-Murray P, Pommert L. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in the Setting of Asparaginase-associated

- Pancreatitis in 2 Pediatric Patients with Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(3):E709–12.
12. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):1–9.
 13. 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;53(2):162–7.
 14. Burke PW, Hoelzer D, Park JH, Schmiegelow K, Douer D. Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult all: Summary of an esmo open-cancer horizons roundtable discussion. *ESMO Open.* 2020;5(5).
 15. Rank CU, Wolthers BO, Grell K, Albertsen BK, Frandsen TL, Overgaard UM, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in acute lymphoblastic leukemia: Results from the NOPHO ALL2008 treatment of patients 1-45 years of age. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):145–54.
 16. Mauney EE, Power-Hays A, Flamand Y, Vrooman L, Silverman LB, Grover AS. Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes of Children with Asparaginase-Associated Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(3):402–7.
 17. Lynggaard LS, Rank CU, Hansen SN, Højfeldt SG, Henriksen LT, Jarvis KB, et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study. *Blood Adv.* 2022;6(1):138–47.
 18. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van Den Bos C, Van Der Sluis IM. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):715–24.
 19. Gupta A, Damania RC, Talati R, O’Riordan MA, Matloub YH, Ahuja SP. Increased Toxicity among Adolescents and Young Adults Compared with Children Hospitalized with Acute Lymphoblastic Leukemia at Children’s Hospitals in the United States. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2021;10(6):645–53.
 20. Abbott L, Claveau M, Tang K, Cameron J, Goulet G. The association of age and adverse events of PEG-asparaginase in a pediatric tertiary care hospital; a

- retrospective review. *Eur J Haematol*. 2023;110(1):32–9.
21. Wang J, Cheng S, Hu L, Huang T, Huang Z, Hu S. Association of asparaginase-associated pancreatitis and ULK2 gene polymorphism. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(3):347–56.
 22. Chávez-Aguilar LA, Ávila-Castro D, Merino-Pasaye LE, Peña-Vélez R. Children With Asparaginase-associated Pancreatitis Present Elevated Levels of Insulin, Total Cholesterol, and HOMA-IR Before Starting Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(6):342–4.
 23. Liu C, Yang W, Devidas M, Cheng C, Pei D, Smith C, et al. Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol [Internet]*. 2016;34(18):2133–40.
 24. Grimes AC, Chen Y, Bansal H, Aguilar C, Perez Prado L, Quezada G, et al. Genetic markers for treatment-related pancreatitis in a cohort of Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2021;29(2):725–31.
 25. Wolthers BO, Frandsen TL, Patel CJ, Abaji R, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Trypsin-encoding PRSS1-PRSS2 variations influence the risk of asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia: A ponte di legno toxicity working group report. *Haematologica*. 2019;104(3):556–63.
 26. Nielsen RL, Wolthers BO, Helenius M, Albertsen BK, Clemmensen L, Nielsen K, et al. Asparaginase-associated Pancreatitis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2022;44(3):628–36.

7. ANEXOS

Imagem 1:



Figura 1: imagem de TC de abdome demonstrando alteração pancreática com aumento e edema associado a áreas de hipocaptção de contraste (pelo menos 60% do parênquima, predominando no corpo e na cauda), com possível componente necrótico.

Tabela 1

	Idade	Sexo	Diagnóstico	Protocolo	Bloco	Dose de PEG-ASP recebida	Dia Pós PEG-ASP	Manifestação clínica
Caso nº1	2	F	LLA B	IC-BFM 2009 - AR	Bloco HR3 (consolidação)	5 x 2500 UI/m ²	D11	Dor abdominal
Caso nº2	14	M	LLA B	IC-BFM 2009 - IR	Bloco II (reindução)	3 x 2500 UI/m ²	D23	SIRS
Caso nº3	6	F	LLA B PH+	ESPHALL	Bloco IA (indução)	2 x 2500 UI/m ²	D12	Dor abdominal
Caso nº4	3	M	LLA B	IC-BFM 2009 - BR	Bloco IA (indução)	2 x 2500 UI/m ²	D16	Dor abdominal; náuseas; vômitos; SIRS

Tabela 1: Resumo dos caso clínicos. F: feminino; M: masculino; AR: alto risco; IR: risco intermediário; BR: baixo risco; SIRS: Síndrome inflamatória de resposta sistêmica.

Tabela 2

	Imagem	Expansão volêmica	Antibiótico	Jejum	Analgesia	Droga vasoativa
Caso nº1	TC abdome	Não	Não	Sim	Não	Não
Caso nº2	Ecografia de abdome (normal) + TC Abdome	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Caso nº3	Ecografia de abdome	Não	Não	Sim	Morfina	Não
Caso nº4	Ecografia de abdome + TC abdome	Sim	Sim	Sim	Fentanil	Não

Tabela 2: Avaliação por imagem e tratamento instituído. TC: tomografia computadorizada.

Gráfico 1

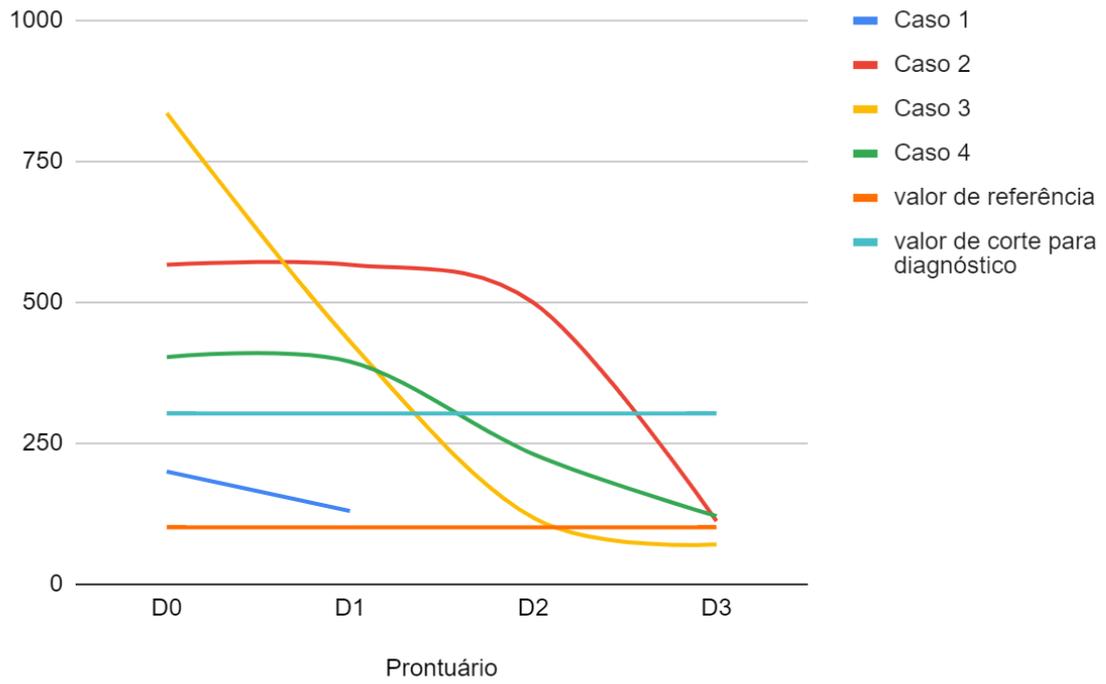


Gráfico 1: Níveis séricos de amilase.

Gráfico 2

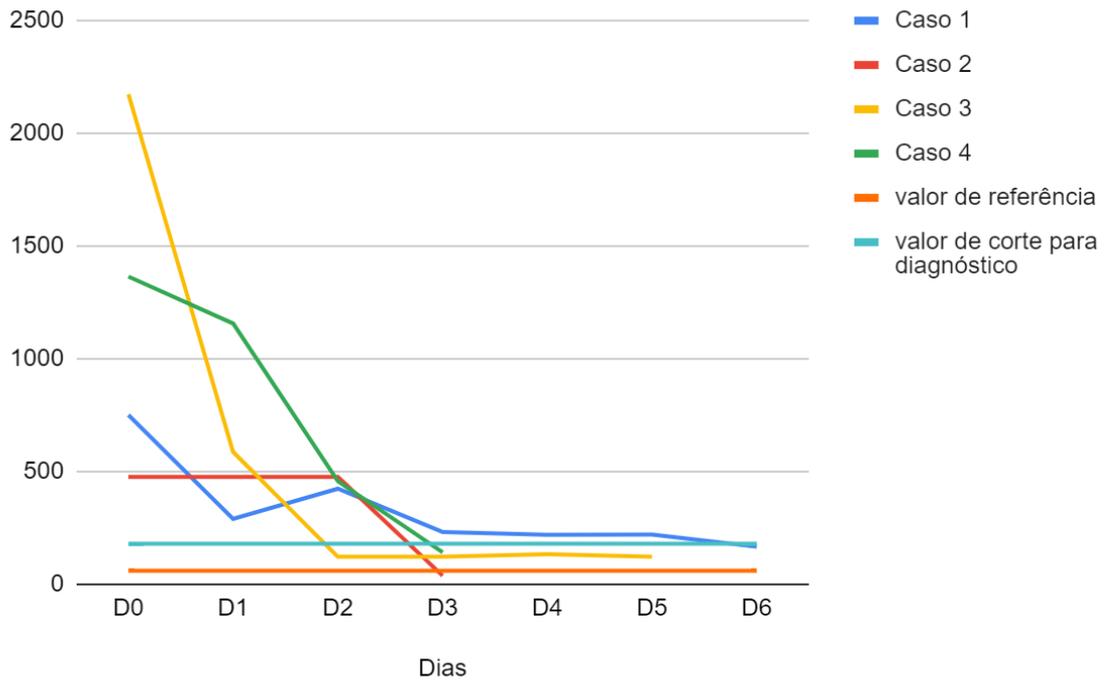


Gráfico 2: Níveis séricos de lipase.