

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Amanda Lunardelli Postal

**SOBREPESO E OBESIDADE EM SOBREVIVENTES DE
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA INFÂNCIA E NA
ADOLESCÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Porto Alegre, 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Amanda Lunardelli Postal

**SOBREPESO E OBESIDADE EM SOBREVIVENTES DE
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA INFÂNCIA E NA
ADOLESCÊNCIA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de bacharel em
Nutrição da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul.

Orientadora: Prof^ª. Dr^a Estela Beatriz
Behling

Porto Alegre, 2021

CIP - Catalogação na
Publicação

Postal, Amanda Lunardelli
Sobrepeso e Obesidade em Sobreviventes de Leucemia
Linfoide Aguda na infância e na adolescência: uma
revisão narrativa / Amanda Lunardelli Postal. -- 2021.
64 f.
Orientador: Estela Beatriz Behling.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células
Precursoras. 2. Sobrepeso. 3. Obesidade. I. Behling,
Estela Beatriz, orient. II. Título.

Amanda Lunardelli Postal

Sobrepeso e obesidade em sobreviventes de leucemia linfóide aguda na infância e na adolescência: uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Estela Beatriz Behling

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Sobrepeso e obesidade em sobreviventes de leucemia linfóide aguda na infância e na adolescência: uma revisão narrativa”, elaborado por Amanda Lunardelli Postal, como requisito parcial para a obtenção de do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora

Prof^ª Dr^ª Estela Beatriz Behling

Prof^ª Dr^ª Betina Soldateli Paim

Ma. Ester Zoche

RESUMO

Introdução: O câncer é um conjunto de doenças que se caracteriza pela proliferação anormal de células no organismo, sendo a leucemia uma neoplasia maligna que se origina da proliferação anormal de células hematopoiéticas imaturas na medula óssea. A taxa de sobrevivência em 5 anos para crianças e adolescentes com leucemia linfocítica aguda (LLA) é cerca de 90%. Com o aumento da expectativa de vida, tem-se o impacto dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico na qualidade de vida desses pacientes. A obesidade é um dos efeitos tardios dos sobreviventes do câncer na infância e está correlacionada com complicações crônicas. **Objetivo:** Revisar os resultados disponíveis na literatura sobre o sobrepeso e a obesidade dos sobreviventes pediátricos de LLA. **Metodologia:** O presente estudo constitui uma revisão narrativa da literatura baseada na análise de artigos disponíveis na base de dados PubMed. Foram incluídos estudos originais, publicados de 1995 até agosto de 2020, na língua inglesa, portuguesa e espanhola, na faixa etária de 0 a 19 anos. **Resultados:** Foram selecionados 24 artigos. A maioria dos estudos aponta para o aumento do índice de massa corporal, aumento do peso e redução da estatura entre os sobreviventes, no período de *follow-up*, como resultado do uso de corticosteróides e da exposição à radioterapia craniana. Alguns estudos, ainda, sugerem que a idade no diagnóstico e o sexo feminino são preditores do excesso de peso. **Conclusão:** O desenvolvimento de ações de educação nutricional e o incentivo à prática de atividade física, principalmente após o período de tratamento, são capazes de proporcionar melhor qualidade de vida aos sobreviventes.

Palavras-chave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. Sobrepeso. Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a set of diseases characterized by abnormal proliferation of cells in the body, being a leukemia, a malignant neoplasm that originates from the abnormal proliferation of immature hematopoietic cells in the bone marrow. The 5-year survival rate for children and adolescents with acute lymphoid leukemia (ALL) is about 90%. With the increase in life expectancy, there is an impact of the late effects of anticancer treatment on the quality of life of these patients. Obesity is one of the late effects of childhood cancer survivors and is correlated with chronic complications. **Objective:** To review the results available in the literature on overweight and obesity in pediatric ALL survivors. **Methodology:** This study is a narrative literature review based on the analysis of articles available in the PubMed database. Original studies, published from 1995 to August 2020, in English, Portuguese and Spanish, in the age group 0-19 years, were included. **Results:** 24 articles were selected. Most studies point to increased body mass index, weight gain and height reduction among survivors in the follow-up period as a result of the use of corticosteroids and exposure to cranial radiotherapy (CRT). Some studies also suggest that age at diagnosis and female gender are predictors of overweight. **Conclusion:** The development of nutritional education actions and the encouragement of physical activity, especially after the treatment period, are capable of providing better quality of life for survivors.

Key-words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma. Overweight. Obesity.

LISTA DE ABREVIATURA

- CCSS-** *Childhood Cancer Survivor Study* (Estudo sobre Câncer na Infância)
- COG LTFUG-** *Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers* (Diretrizes de Acompanhamento de Longo Prazo em Grupo para Sobreviventes de Câncer na Infância, Adolescência e Jovens Adultos)
- CRT-** Radioterapia Craniana
- DXA-** *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (Absorciometria de Energia Dupla de Raios X)
- EF:** Estatura Final
- GH-** *Growth Hormone* (Hormônio de Crescimento)
- HDL-** *High Density Lipoproteins* (Lipoproteína de Alta Densidade)
- HOMA-** *Homeostasis Model Assessmet of Insulin Resistance* (Avaliação do Modelo de Homeostase).
- HOMA-IR-** *Homeostasis Model Assessmet of Insulin Resistance* (Avaliação do Modelo de Homeostase da Resistência à Insulina).
- IGF1-** *Insulin-like Growth Factor* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)
- IMC-** Índice de Massa Corporal
- LLA-** Leucemia Linfóide Aguda
- LLC-** Leucemia Linfóide Crônica
- LMA-** Leucemia Mieloide Aguda
- LMC-** Leucemia Mieloide Crônica
- MG-** Massa Gorda
- MM-** Massa Magra
- MME-** Massa Muscular Esquelética
- MORGEN-** (Valores de Referência Específicos para Idade e Gênero da População Holandesa)
- NCI-** *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Câncer)
- NHANES-** *National Health and Nutrition Examination Survey* (Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição)
- OMS-** Organização Mundial da Saúde
- PA-** Pressão Arterial

PVA- Pico de Velocidade de Altura

RA- Rebote da Adiposidade

SD- Síndrome Dismetabólica

SDS- *Standard Deviation Score* (Pontuação de Desvio Padrão)

SM- Síndrome Metabólica

SNC- Sistema Nervoso Central

TCTH- Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 12 |
| 2.1 CÂNCER | 12 |
| 2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO..... | 13 |
| 2.3 AVANÇOS TECNOLÓGICOS E EFEITOS TARDIOS | 14 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 19 |
| 4 OBJETIVO | 20 |
| 5 METODOLOGIA | 21 |
| 5.1 DELINEAMENTO | 21 |
| 5.2 SELEÇÃO DOS DESCRITORES | 21 |
| 5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... | 21 |
| 5.3.1 Critérios de Inclusão | 21 |
| 5.3.2 Critérios de Exclusão | 21 |
| 6 RESULTADOS | 23 |
| 7 DISCUSSÃO | 24 |
| 7.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, PESO E ESTATURA | 24 |
| 7.2 OUTROS ACHADOS | 39 |
| 7.2.1 Síndrome Metabólica..... | 39 |
| 7.2.2 Leptina | 42 |
| 7.2.3 Pressão Arterial | 43 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 45 |
| REFERÊNCIAS | 46 |
| ANEXOS | 52 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças que se caracteriza pela proliferação anormal de células no organismo. É causado por fatores genéticos e ambientais que resultam em alterações celulares, podendo ocorrer em qualquer etapa de crescimento e diferenciação celular. Sendo assim, a doença pode ocorrer em qualquer parte do corpo (BORGES-OSÓRIO, ROBINSON, 2013).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a segunda causa de morte no mundo (OPAS/OMS, 2018). Estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022, ocorrerão 625 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo o câncer infantojuvenil (de 0 a 19 anos) responsável por 1 a 4% dos casos. As neoplasias mais comumente associadas a esta faixa etária são: leucemias representando 28%, tumores no sistema nervoso central (SNC) com 26% e linfomas com 8% dos casos (INCA, 2019).

A leucemia é uma neoplasia maligna que se origina da proliferação anormal de células hematopoiéticas imaturas na medula óssea. As leucemias são classificadas de acordo com o tipo de célula afetada e quanto à velocidade da evolução da doença, sendo categorizadas em quatro subtipos: leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia linfóide crônica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC) (ABRALE, 2019; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a; INCA, 2021). A leucemia linfóide origina-se da proliferação anormal de células imaturas do tipo linfóide, na qual originam os linfócitos. A forma aguda da doença é caracterizada pelo acúmulo de células imaturas na medula óssea. Já a forma crônica caracteriza-se pelo crescimento de células leucêmicas maduras. A LLA corresponde a 75% de todas as leucemias, enquanto que a LMA representa 20% dos casos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a).

A taxa de sobrevida em 5 anos refere-se à porcentagem de crianças que vivem pelo menos 5 anos após o diagnóstico da leucemia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019b). A taxa de sobrevida em 5 anos para crianças e adolescentes com LLA é cerca de 90%, sendo essa neoplasia responsável por 75% dos casos de leucemia infantojuvenil (ONCOGUIA, 2021; NANDAGOPAL *et al.*, 2008). O aumento da sobrevida desses pacientes é resultado de melhorias na triagem, na detecção precoce, no tratamento do câncer e nos cuidados de suporte (SHAPIRO, 2018).

À medida que aumenta a expectativa de vida, aumenta o impacto dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico na qualidade de vida desses pacientes. Os efeitos

tardios ocorrem após o término do tratamento e variam de acordo com a exposição ao tratamento e com os fatores individuais (SHAPIRO, 2018). Dentre seus efeitos tardios destacam-se: alterações cognitivas, cardiovasculares, endócrinas e neoplasias secundárias (GODINHO, 2010). Além disso, indivíduos com história de câncer na infância apresentam 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver um segundo câncer em relação à população normal (LOPES *et al.*, 2000).

A obesidade é um dos efeitos tardios dos sobreviventes do câncer na infância e está correlacionada com complicações crônicas. Leucemias, tumores cerebrais e transplante de células-tronco hematopoiéticas têm maior probabilidade de desenvolver obesidade como resultado das modalidades de tratamento, como radioterapia craniana (CRT) e glicocorticóides (TEIXEIRA *et al.*, 2016). Em relação à LLA, normalmente, o ganho de peso excessivo durante o tratamento está relacionado ao uso de esteroides, aos transtornos alimentares, à CRT e ao gasto reduzido de energia devido à inatividade física (SIVIERO-MIACHON *et al.*, 2009). A CRT também está relacionada ao ganho de peso posterior ao tratamento, além disso, segundo uma análise feita com 1.765 adultos do *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), mulheres são mais afetadas do que os homens (OEFFINGER *et al.*, 2003).

Tendo em vista que já se tem observado o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento antineoplásico na qualidade de vida desses pacientes, em destaque, a obesidade, uma doença crônica que está associada a complicações metabólicas, oferecendo riscos à saúde, torna-se necessário revisar os achados da literatura a fim de conhecer melhor tal efeito tardio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER

O câncer é um conjunto de doenças que se caracteriza pela proliferação anormal de células no organismo. De natureza multifatorial, o câncer é causado por fatores genéticos e ambientais que resultam em alterações celulares. Essas alterações, também chamadas de mutações, podem ocorrer em qualquer etapa de crescimento e diferenciação celular e, portanto, a doença pode ocorrer em qualquer parte do corpo (BORGES-OSÓRIO, ROBINSON, 2013).

Segundo a OMS, em 2019, o câncer foi a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 112 de 183 países e ocupou o terceiro ou quarto lugar em outros 23 países. Em todo o mundo, cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer (18,1 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) e quase 10,0 milhões de mortes por câncer (9,9 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) ocorreram em 2020 (SUNG *et al.*, 2021). Estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022, ocorrerão 625 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo o câncer infantojuvenil (de 0 aos 19 anos) responsável por 1 a 4% dos casos. As neoplasias mais comumente associadas a esta faixa etária são: leucemias representando 28%, tumores no SNC com 26% e linfomas com 8% dos casos (INCA, 2019).

A leucemia é uma neoplasia maligna que se origina da proliferação anormal de células hematopoiéticas imaturas na medula óssea. A medula óssea é um tecido esponjoso, localizado na parte interna do osso, sendo composta por células hematopoiéticas ou células-tronco do sangue, células adiposas e tecidos de suporte. As células-tronco se dividem em dois tipos: a do tipo linfóide e a do tipo mieloide. As células do tipo linfóide originam os linfócitos e as do tipo mieloide originam todos os outros tipos de células sanguíneas, os demais leucócitos, os eritrócitos e as plaquetas. As leucemias são classificadas de acordo com o tipo de célula afetada e quanto à rapidez da evolução da doença, sendo categorizadas em quatro subtipos: LLA, LLC, LMA e LMC. A leucemia linfóide origina-se da proliferação anormal de células imaturas do tipo linfóide. A forma aguda da doença é caracterizada pelo acúmulo de células imaturas na medula óssea. Já a forma crônica caracteriza-se pelo crescimento de células leucêmicas maduras. A LLA corresponde a 75% de todas as leucemias, enquanto que a LMA representa 20% dos casos. A forma crônica da doença caracteriza-se pelo tipo mieloide e representa 5% dos casos. A leucemia mieloide origina-se da

proliferação anormal das células do tipo mieloide em estágio precoce de maturação, substituindo as células saudáveis do sangue e acomete, predominantemente, idosos acima de 60 anos de idade em mais de 50% dos casos (ABRALE, 2019; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a; INCA, 2021). Há também um subtipo de leucemia originada pelas duas linhagens de células, a leucemia aguda bifenotípica, de 4 a 6% dos pacientes com leucemia aguda podem apresentar este tipo de doença (ABRALE, 2017)

2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da LLA é feito a partir de exames laboratoriais como: hemograma completo, mielograma, biópsia da medula, citogenética e imunofenotipagem. O hemograma de uma criança com a doença apresentará alterações com um aumento significativo dos leucócitos, podendo atingir os eritrócitos e as plaquetas. O mielograma é realizado com uma amostra de sangue da medula óssea, a fim de verificar as alterações observadas no hemograma. A mesma amostra é utilizada nos exames de citogenética e de imunofenotipagem, determinando o subtipo da doença e as características físicas das células. Já para a biópsia é retirada uma pequena amostra do osso da medula (ONCOGUIA, 2018a).

Após o diagnóstico, inicia-se o tratamento que consiste em três fases: indução, consolidação e manutenção. Além disso, uma parte importante do tratamento é a profilaxia do SNC, visto que a LLA pode se disseminar para as áreas ao redor do cérebro e da medula espinhal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019c).

A fase de indução ou indução de remissão tem como objetivo erradicar mais de 99 % da carga inicial de células leucêmicas e normalizar as contagens sanguíneas. Nesta fase há a administração de glicocorticóides e outros agentes. Melhorias na combinação de agentes quimioterápicos resultaram em taxas de remissão completa em cerca de 98% das crianças européias, segundo estudo (PUY, EVANS, 2006). O tratamento para impedir que células leucêmicas se espalhem para o SNC é, geralmente, iniciado durante a indução e continuado durante as outras etapas do tratamento, podendo incluir: quimioterapia intratecal (injetada diretamente no líquido cefalorraquidiano) ou via intravenosa ou, até mesmo, CRT e radioterapia da medula espinhal. Após a restauração da hematopoiese normal do paciente, tem-se início à terapia de intensificação ou consolidação, em que a medicação é administrada ainda em altas doses. Nos pacientes em remissão com alto risco de recidiva pode ser sugerido um transplante alogênico, especialmente para aqueles que têm um doador compatível. Um transplante autólogo

pode ser outra opção. Contudo, este último é realizado em casos no qual a doença já diminuiu a ponto de não ser mais detectada na medula, ou seja, em estado de remissão. Os possíveis riscos e benefícios de um transplante devem ser cuidadosamente ponderados para cada paciente com base em seu próprio caso (ONCOGUIA, 2018b).

A terceira fase do tratamento, manutenção ou continuação, geralmente dura cerca de 2 anos, podendo continuar a profilaxia do SNC (ONCOGUIA, 2018b; PUI e EVANS, 2006). Segundo Hunger e Mullighan (2015), avanços na terapia antineoplásica aumentaram a taxa de sobrevivência de menos de 10% na década de 1960 para 90% em 2009 (HUNGER, MULLIGHAN, 2015).

2.3 AVANÇOS TECNOLÓGICOS E EFEITOS TARDIOS

A taxa de sobrevida em 5 anos refere-se à porcentagem de crianças que vivem pelo menos 5 anos após o diagnóstico da leucemia, é frequentemente usada pelos médicos como uma maneira padrão de discutir o prognóstico de um paciente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019b). A taxa de sobrevida em 5 anos para crianças e adolescentes com LLA é cerca de 90%, sendo essa neoplasia responsável por 75% dos casos de leucemia infantojuvenil (ONCOGUIA, 2021; NANDAGOPAL *et al.*, 2008). O aumento da sobrevida desses pacientes é resultado de melhorias na triagem, na detecção precoce, no tratamento do câncer e nos cuidados de suporte. De acordo com o *National Cancer Institute* (NCI), a sobrevivência começa no momento do diagnóstico e dura toda a vida útil. Estima-se que 26 milhões de pessoas sejam sobreviventes em 2040, à maioria dos quais terá de 60 a 80 anos. Em 1975, este número era de 3,6 milhões (SHAPIRO, 2018).

Juntamente ao aumento da expectativa de vida, há o impacto dos efeitos tardios do tratamento na qualidade de vida desses pacientes. Os efeitos tardios ocorrem após o término do tratamento e variam de acordo com a exposição ao tratamento e com os fatores individuais (SHAPIRO, 2018).

Dentre seus efeitos tardios destacam-se: alterações cognitivas, cardiovasculares, endócrinas, músculo-esqueléticas, reno-vesicais, e neoplasias secundárias (GODINHO, 2010). Os efeitos tardios do tratamento oncológico podem se manifestar mais precocemente como, por exemplo, os endocrinológicos (crescimento, hipotireoidismo, entre outros) que estão ligados à radioterapia, ou a longo prazo, podendo não ser manifestados nos primeiros anos após o término do tratamento. Alguns efeitos provocados pela quimioterapia podem se manifestar mais tardiamente como, por

exemplo, insuficiência renal, cardiomiopatia e perda de audição. Além disso, indivíduos com história de câncer na infância apresentam 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver um segundo câncer em relação à população normal. O tempo de aparecimento deste segundo câncer difere de acordo com a idade, tipo de tratamento, diagnóstico do primeiro câncer, condições genéticas propícias para o aparecimento e outros, mas 3 a 12% das crianças desenvolvem nos primeiros 20 anos (LOPES *et al.*, 2000).

As alterações neurocognitivas têm sido observadas na literatura e podem ter origem tanto do tipo de neoplasia como, por exemplo: tumores cerebrais primários, metástases cerebrais ou envolvimento do SNC pela leucemia ou linfoma, como no seu tratamento: cirurgia, CRT e agentes quimioterápicos que penetram no SNC. Há também relação com a idade do paciente no tratamento. Sendo assim, os efeitos acometem, principalmente, sobreviventes de tumores cerebrais e de LLA, doentes submetidos ao tratamento com transplante, sobreviventes de LMA e linfoma não-Hodgkin e doentes com tumores da cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. A lesão no SNC pode atingir qualquer área funcional do cérebro. Contudo, existem áreas que são mais comumente afetadas, as quais estão geralmente associadas a alterações da substância branca, calcificações, alterações bioquímicas na via do folato e falência no desenvolvimento de conexões entre as estruturas do SNC. Quanto aos domínios afetados destacam-se: a atenção, o funcionamento executivo, a velocidade de processamento, a memória de trabalho e a capacidade de aprendizagem. Em relação à audição, a radioterapia, a quimioterapia ou o próprio tumor podem condicionar a ototoxicidade com perda auditiva. O sistema oftalmológico também pode ser afetado pela doença ou tratamento, condicionando muitas vezes défices visuais importantes (GODINHO, 2010).

A cardiotoxicidade também é um dos efeitos adversos possíveis em sobreviventes do câncer, sendo uma das complicações mais sérias do tratamento. A quimioterapia com certos agentes cardiotóxicos como, por exemplo: antraciclinas, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, carmustina e bussulfano (alguns destes usados no tratamento de leucemias) e a irradiação do pescoço e mediastino estão na base da maioria das complicações cardiovasculares. Em sobreviventes, a mortalidade relacionada com causas cardíacas está 10 vezes aumentada (GODINHO, 2010). Entre os eventos lesivos dos agentes quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se: a ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica, sendo este mais

frequente e grave. Outros efeitos incluem: hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia miocárdica (ADÃO *et al.*, 2013).

As sequelas músculo-esqueléticas em sobreviventes de doenças neoplásicas, assim como acontece com outras alterações, estão relacionadas com o próprio tumor e com o tratamento. A CRT tem consequências no nível dos tecidos moles, ossos, músculos e vasos, podendo dar origem a escoliose, atrofia ou hipoplasia dos músculos, necrose avascular, osteoporose, alterações dentárias, hipoplasia da mandíbula e desigualdade no comprimento dos membros. Quanto à administração de fármacos, os corticosteróides, frequentemente envolvidos nos esquemas de quimioterapia, induzem necrose avascular e osteoporose, enquanto a administração de quimioterápicos como: antraciclina, vincristina e actinomicina D, estão associadas a lesões nos tendões e pele. Na leucemia aguda, a necrose avascular, também chamada de osteonecrose, pode ter origem na própria doença, mas é especialmente dependente da utilização de corticosteróides e após o transplante alogênico de medula óssea. Alterações renais também são descritas na literatura, resultando, principalmente, de quimioterápicos nefrotóxicos como, por exemplo: cisplatina, carboplatina, ifosfamida e metotrexato. Dentre os seus efeitos destacam-se: a insuficiência renal, a toxicidade glomerular, a disfunção tubular e a hipertensão (GODINHO, 2010).

Segundo o *Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers* (COG LTFUG), quase dois terços de todos os sobreviventes de câncer na infância sofrerão algum efeito tardio e o sistema endócrino é comumente envolvido. Os distúrbios endócrinos estão relacionados à malignidade do câncer, à cirurgia, à radioterapia e à quimioterapia. Além disso, a idade em que o tratamento foi iniciado, o período de tempo e o sexo são fatores relacionados (NANDAGOPAL *et al.*, 2008).

Os efeitos relacionados à radioterapia, utilizada na profilaxia e tratamento de células leucêmicas no SNC e na medula, dependem do campo envolvido, da dose total e do cronograma, havendo uma associação bem estabelecida entre a dose total de radiação e o desenvolvimento de deficiências do hormônio hipofisário. O eixo do *Growth Hormone* (GH) é o mais sensível das funções hipotalâmicas afetadas. As secreções dos hormônios gonadotrofina, corticotropina e tireotropina podem ser comprometidas em doses de radiação um pouco mais elevadas. Além disso, a idade do paciente no momento da CRT pode afetar o grau de dano hipotalâmico-hipofisário. Alguns estudos sugerem que a idade mais jovem no momento do diagnóstico e tratamento pode levar a

efeitos mais deletérios no eixo. Dentre esses efeitos, destacam-se: problemas de crescimento, hipotireoidismo central, insuficiência adrenal, puberdade precoce, deficiência de gonadotrofina, hiperprolactinemia e obesidade (NANDAGOPAL *et al.*, 2008).

Os efeitos da quimioterapia no sistema endócrino são, em geral, menos extensos que os efeitos da radiação. No entanto, os principais efeitos tardios endócrinos observados após a quimioterapia são: disfunção gonadal, dislipidemia e osteopenia / osteoporose. As complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCH) surgem como resultado do seu regime preparatório, incluindo quimioterapia e CRT. Os efeitos tardios incluem: disfunção gonadal, baixo crescimento, hipotireoidismo e osteopenia / osteoporose (NANDAGOPAL *et al.*, 2008).

A obesidade é um dos efeitos tardios dos sobreviventes do câncer na infância e na adolescência e está correlacionada com complicações crônicas, sendo compreendida como uma doença de caráter multifatorial decorrente do balanço energético positivo que favorece o acúmulo de gordura. Segundo a OMS, o sobrepeso, na população adulta, é caracterizado pelo índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25kg/m² e a obesidade é caracterizada pelo IMC igual ou maior 30kg/m² (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2020). Quanto à população pediátrica, o sobrepeso e a obesidade são estabelecidos por meio do IMC específicos para idade e sexo. Em crianças de 0 a 5 anos, o IMC para idade é classificado entre o escore-Z 2 e escore-Z 3 e a obesidade é classificada a partir do escore-Z 3. Já a população pediátrica de 5 a 19 anos, o escore-Z 1 a escore-Z 2 de IMC para idade caracteriza o sobrepeso e entre escore-Z 2 e escore-Z 3 caracteriza obesidade, sendo o escore-Z acima de 3 caracterizado como obesidade grave (ABESO 2016). Leucemias, tumores cerebrais e TCTH têm maior probabilidade de desenvolver obesidade como resultado das modalidades de tratamento: radioterapia e glicocorticóides (TEIXEIRA *et al.*, 2016).

Em relação à LLA, normalmente, o ganho de peso excessivo durante o tratamento está relacionado ao uso de corticosteróides, aos transtornos alimentares, à CRT e ao gasto reduzido de energia devido à inatividade física (SIVIERO-MIACHON *et al.*, 2009). A CRT também está relacionada ao ganho de peso posterior ao tratamento, além disso, segundo uma análise feita com 1.765 adultos do CCSS, mulheres são mais afetadas do que os homens. Entre eles, as sobreviventes do sexo

feminino tratadas com 20 Gy (Gray- expressa a dose de radiação absorvida por qualquer material ou tecido humano) apresentaram uma probabilidade duas a três vezes maior de serem obesas em comparação com os seus irmãos do sexo masculino. Já os meninos tratados com 20 Gy apresentaram uma chance quase duas vezes maior de serem obesos em comparação com seus irmãos do sexo masculino (OEFFINGER *et al.*, 2003).

Segundo Esbenshade *et al.* (2010), os pacientes pediátricos apresentam risco de sobrepeso em todas as fases de tratamento, independentemente da modalidade. O IMC de 183 pacientes com LLA, com idade média de 5,7 anos no momento do diagnóstico, foi avaliado durante todas as fases de tratamento (diagnóstico, indução, consolidação e manutenção) e observou-se que, no diagnóstico, 36% dos pacientes estavam acima do peso e 19% estavam obesos. Durante a fase de indução, o escore-Z de IMC médio aumentou e, posteriormente, retornou à linha de base, entretanto aumentou novamente ao longo dos primeiros 22 meses de manutenção. Ao término do tratamento, 49% dos pacientes estavam acima do peso e 21% estavam obesos (ESBENSHADE *et al.*, 2010).

Em outro estudo semelhante, realizado por Zhang *et al.* (2014), avaliou-se o IMC de 83 sobreviventes pediátricos de LLA, diagnosticados, em média, aos 4 anos de idade, e foi observado que o peso no diagnóstico e o escore-Z de IMC são dois importantes preditores de sobrepeso e obesidade no final do tratamento. Os pacientes que estavam acima do peso ou obesos no diagnóstico apresentaram probabilidade 11,9 vezes maior de estar acima do peso ou ser obesos no fim de seu tratamento do que aqueles que estavam com peso abaixo da média ou com peso normal no diagnóstico (ZHANG *et al.*, 2014).

3 JUSTIFICATIVA

Em razão dos avanços na detecção precoce e no tratamento de neoplasias, o número de sobreviventes de câncer infantojuvenil cresce anualmente. Contudo, já se tem observado o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento antineoplásico na qualidade de vida desses pacientes, em destaque, a obesidade, uma doença crônica que está associada a complicações metabólicas, oferecendo riscos à saúde.

Considerando o impacto da obesidade na saúde e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, torna-se necessário revisar os achados da literatura a fim de conhecer melhor tal efeito tardio na população de infantojuvenil.

4 OBJETIVO

Revisar os resultados disponíveis na literatura sobre o sobrepeso e a obesidade dos sobreviventes pediátricos de leucemia linfóide aguda.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Revisão narrativa da literatura baseada na análise de artigos disponíveis na base de dados PubMed.

5.2 SELEÇÃO DOS DESCRITORES

As palavras-chave escolhidas para a realização dessa revisão narrativa foram: “leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras”, “sobrepeso” e “obesidade”. Estas palavras foram pesquisadas através do MeshTerms. Os termos foram separados por “AND” e os sinônimos pelo termo “OR”, construindo dessa forma o seguinte bloco para busca eletrônica: ((precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma[MeSH Terms] OR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[tw] OR Acute Lymphoblastic Leukemia[tw] OR Lymphoblastic Leukemia[tw] OR Lymphoblastic Lymphoma[tw] OR Acute Lymphocytic Leukemia[tw] OR Acute Lymphoid Leukemia[tw] OR L1 Lymphocytic Leukemia[tw] OR L2 Lymphocytic Leukemia[tw] OR Childhood ALL[tw])) AND ((overweight[MeSH Terms] OR overweight[tw] OR obesity[mh] OR obesity[tw])) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])).

Para a seleção dos artigos, foi realizada a leitura dos títulos, seguida dos resumos. Após esta seleção, houve a leitura dos artigos na íntegra.

5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.3.1 Critérios de Inclusão

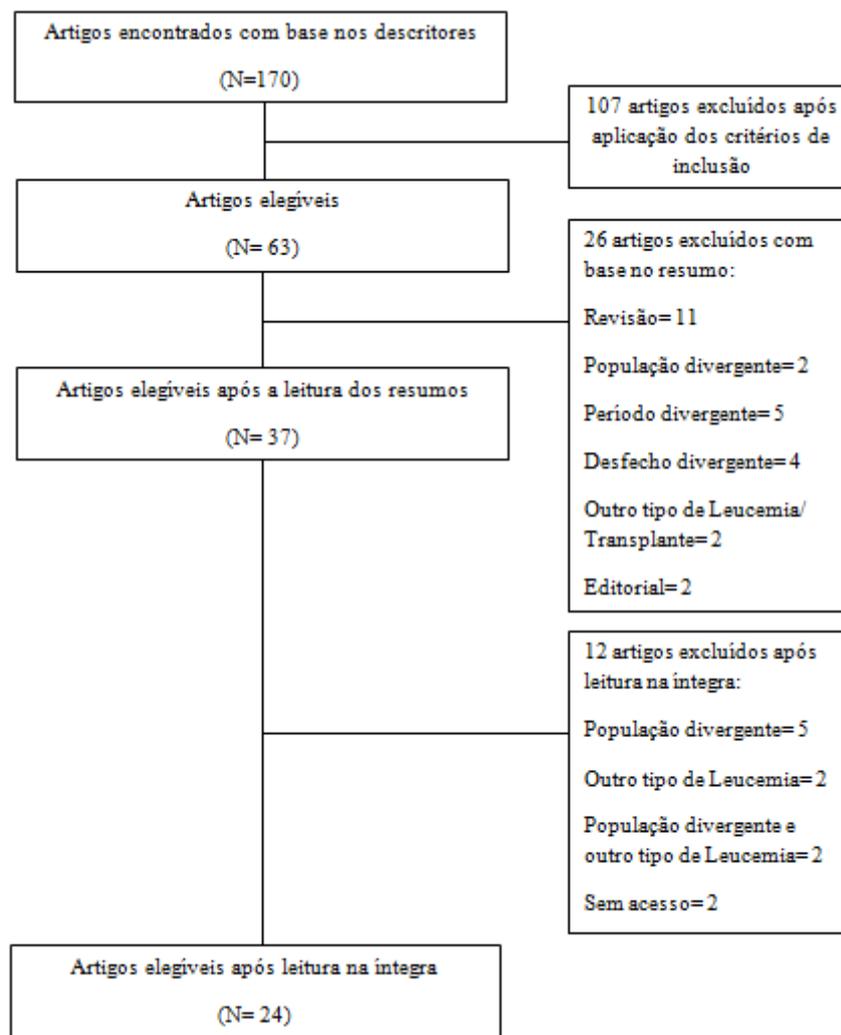
Foram incluídos estudos originais, nos idiomas: inglês, português e espanhol, publicados de 1995 até agosto de 2020, que avaliaram o sobrepeso e a obesidade em sobreviventes pediátricos de leucemia linfóide aguda. Foram considerados os indivíduos diagnosticados dos 0 aos 19 anos.

5.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos não originais (revisões, editoriais e cartas), que não abordaram os desfechos de interesse ou que utilizaram outra faixa etária no diagnóstico.

6 RESULTADOS

Diagrama de Seleção dos Estudos



7 DISCUSSÃO

Em razão dos avanços no tratamento antineoplásico nas últimas décadas, o número de sobreviventes do câncer infanto-juvenil tem crescido anualmente. A taxa de sobrevida em 5 anos de crianças com LLA, o câncer mais comum diagnosticado nesta faixa etária, é de, aproximadamente, 90% (BROWNE *et al.*, 2018).

Como consequência do aumento da expectativa de vida, há o impacto dos efeitos tardios do tratamento antineoplásico na qualidade de vida dos sobreviventes. Segundo Winkler *et al.* (2015), os sobreviventes adultos de câncer infantil têm 8,2 vezes mais probabilidade de ter uma condição grave ou com risco de vida do que irmãos sem câncer e 75% dos sobreviventes de câncer infantil de cinco anos relatam pelo menos um resultado adverso à saúde (WINKLER *et al.*, 2015).

Um dos resultados mais comuns e potencialmente modificáveis do tratamento de LLA é o excesso de peso. Diversos estudos apontam taxas de obesidade de sobreviventes de LLA duas vezes maiores do que a população em geral ou outras coortes comparáveis. Deste modo, a obesidade, que contribui substancialmente para a morbimortalidade dos sobreviventes, aumenta o número de custos para a saúde e diminui a qualidade de vida destes (WINKLER *et al.*, 2015).

O excesso de peso é resultado do uso de corticosteróides/glicocorticóides durante o tratamento antineoplásico. Tais medicamentos resultam no aumento da ingestão de energia e estimulam o acúmulo de lipídios ao induzir a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, bem como aumentam a resistência à insulina (BROWNE *et al.*, 2018). Além disso, a exposição à CRT está associada a um risco aumentado de deficiência do GH secundária a lesão hipotalâmica da hipófise, resultando em uma perda significativa de estatura, refletindo no aumento do IMC (DAVIES *et al.*, 1995). Estudos também têm associado o uso de CRT com o aumento das medidas de gordura corporal (TONOREZOS *et al.*, 2012; VERINGA *et al.*, 2012; SKLAR *et al.*, 2000).

7.1 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, PESO E ESTATURA

Estudo realizado com 68 indivíduos europeus diagnosticados com LLA na infância e na adolescência, com acompanhamento médio de 16 anos, comparou os dados da composição corporal com os valores de referência específicos para idade e gênero da população holandesa (MORGEN). A *Standard Deviations Score* (SDS) de IMC (diferença entre o IMC do paciente e o específico para idade e sexo dividido pelo

desvio padrão do IMC do grupo de referência; o SDS de IMC para um indivíduo médio é 0) foi significativamente maior no grupo de sobreviventes em comparação com o grupo de referência ($P < 0,001$). Cerca de 38% dos sobreviventes apresentavam excesso de peso, em comparação com os 30,6% do grupo controle. Estratificando por gênero, 65,4% das sobreviventes mulheres estavam com excesso de peso em comparação com 25,7% do grupo controle. Enquanto, em sobreviventes do sexo masculino, a prevalência de sobrepeso e obesidade foi menor em relação aos valores de referência. Além disso, o estudo comparou o IMC dos pacientes irradiados e não irradiados. A porcentagem de sobreviventes não irradiados avaliados com sobrepeso foi igual a 24,3% e 5,4% eram obesos. Dos sobreviventes que receberam CRT, 54,3% foram classificados como sobrepeso e 35,5% com obesidade. Os resultados sugerem que ser do sexo feminino é um fator de risco para o desenvolvimento do excesso de peso, visto que o IMC foi significativamente maior em mulheres sobreviventes em comparação com os valores de referência ajustados para idade e sexo. Outro fator de risco para o excesso de peso é a presença de CRT no tratamento antineoplásico para ambos os sexos, uma vez que a prevalência de sobrepeso dobrou em pacientes irradiados em comparação com pacientes não irradiados, e a prevalência de obesidade foi aproximadamente sete vezes maior após a CRT (VERINGA *et al.*, 2012).

No estudo retrospectivo realizado na Grécia, oitenta pacientes adolescentes, diagnosticados, em média, aos 5 anos de idade, sobreviventes de LLA, foram divididos em dois grupos: grupo A, composto por 62 pacientes que não receberam CRT e o grupo B composto por 18 pacientes foram irradiados. O intervalo de tempo da conclusão à inscrição para o estudo foi de, em média, 6 anos e após este período, 25% da população estava obesa: 21% no grupo A e 39% no grupo B, havendo um aumento estatisticamente significativo na prevalência de obesidade no grupo B (TRIMIS *et al.*, 2007).

Em contrapartida, a porcentagem de crianças de acordo com o *status* de peso nos diferentes momentos durante e após o tratamento foi comparada com os dados da população australiana no estudo conduzido por Touyz *et al.* (2016). Os indivíduos tinham de 1,1 a 17,9 anos no momento do diagnóstico e o tempo de *follow-up* foi, em média, de 7,9 anos. No diagnóstico, a maioria das crianças (70,1%) tinha peso normal e os seus escores-Z de IMC não eram diferentes de uma população pediátrica australiana de referência. A prevalência de sobrepeso aumentou de 16,1% no diagnóstico para 21,9% ao final do tratamento e 24,6% em 7 anos após o diagnóstico, cerca de 4% maior

em comparação com a população pediátrica australiana (20,2%). Já a porcentagem de crianças obesas aumentou de 5,2% no diagnóstico para 7,1% no final do tratamento e reduziu para 3,1% aos 7 anos após o diagnóstico. A porcentagem combinada de sobrepeso e obesidade na população de sobreviventes estudada foi maior no final do tratamento (29,0%) em comparação com a do diagnóstico (21,3%), embora a porcentagem seja semelhante da população pediátrica australiana (27,4%). Em relação aos escores-Z de estatura, em comparação com o diagnóstico, uma significativa redução foi observada no final de cada fase do tratamento e se manteve nos 7 anos após o diagnóstico ($P < 0,001$). Em relação aos escores-Z de peso, houve uma redução apenas no final da consolidação (TOUYZ *et al.*, 2016).

Resultados semelhantes aos de Veringa *et al.* (2012), quanto a um possível efeito gênero-dependente, foi observado por Breene *et al.* (2011), no qual estudaram retrospectivamente todos os 77 pacientes pediátricos tratados sem CRT como terapia padrão em um único centro do Reino Unido, foram incluídos indivíduos de 1 a 16 anos de idade no momento do diagnóstico. Os SDS de altura, peso e IMC foram registrados no momento do diagnóstico e anualmente até 3 anos após o final do tratamento. O SDS de peso foi maior no final do tratamento aos 3 anos seguintes. Quando analisado por gênero, o SDS de peso médio para homens não foi alterado. As mulheres mostraram um aumento da média de SDS de peso em todos os pontos de tempo de 1 ano até 3 anos pós-tratamento. A média de SDS de IMC do grupo inteiro foi maior a partir de 1 ano de tratamento e ainda aumentou em 3 anos. Nos homens, a média de SDS de IMC foi elevada no primeiro ano de terapia até 1 ano pós-tratamento. No subgrupo feminino, o SDS de IMC médio foi elevado no final do tratamento e em todos os pontos de tempo até 3 anos. Mais pacientes estavam com sobrepeso ou obesos em 3 anos do que no diagnóstico (25 de 53 (47,2%) vs 23 de 77 (29,9%), respectivamente; $P = 0,01$). O SDS de estatura média de todo o grupo foi reduzido de 1 ano de tratamento para 2 anos. Para o subgrupo masculino, o SDS de estatura média foi reduzido no final do tratamento e 2 anos pós-tratamento, enquanto para mulheres as pontuações foram reduzidas em 1 ano de tratamento e no final do tratamento. Os aumentos iniciais do IMC refletem a redução no SDS de estatura, enquanto o SDS de peso permanece estático. Essas mudanças são provavelmente devido aos efeitos supressivos agudos da terapia com corticosteróides, com a diminuição da velocidade de crescimento e com a ausência de ganho de peso comum, inicialmente, por causa da intensidade do tratamento. A elevação subsequente no SDS de IMC parece secundária ao ganho de peso com as mulheres particularmente

suscetíveis. Nos homens, as alterações no SDS de IMC são transitórias, recuperando-se em 2 anos, sugerindo, deste modo, um fenômeno sexualmente dimórfico, com as contribuições relativas para o IMC aumentado devido ao aumento da ingestão alimentar, metabolismo alterado e/ou redução da atividade física. Sendo as mulheres mais propensas a reduzir o nível de atividade física durante o tratamento e acompanhamento do câncer (BREENE *et al.*, 2011).

Em outro estudo norte-americano, o IMC e a porcentagem de gordura corporal total em 116 adultos jovens sobreviventes de LLA na infância foram avaliados, os indivíduos tinham entre 18 e 37 anos, sendo 55% deles mulheres. Dentre os resultados, o IMC, a massa gorda (MG) total e a porcentagem de gordura corporal total foram maiores entre as mulheres, enquanto a massa magra (MM) corporal total foi menor ($P < 0,01$ para todas as comparações). O IMC médio foi de $31,7 \text{ kg/m}^2$ entre as mulheres que receberam CRT, enquanto que para as mulheres que não foram irradiadas, o IMC foi de $26,7 \text{ kg/m}^2$ ($P = 0,01$). Assim como no estudo anterior, a exposição à CRT foi associada a medidas mais altas de gordura corporal, particularmente entre as mulheres. Indivíduos do sexo masculino com história de exposição à CRT apresentaram piora nas medidas de gordura corporal, mas a magnitude das diferenças foi menor e a maioria das comparações não foi significativa. Sendo assim, o aumento da gordura corporal medida pelo IMC foi associado ao sexo feminino e ao tratamento com CRT, quando comparados ao sexo masculino e aqueles sem história de tratamento com CRT (TONOREZOS *et al.*, 2012).

Alguns estudos apontam que a exposição à CRT resulta na deficiência do GH (DAVIES *et al.*, 1995; SKLAR *et al.*, 2000). No estudo conduzido por Davies *et al.* (1995), a estatura final (EF), as proporções corporais, o crescimento puberal e o IMC foram estudados retrospectivamente em 142 crianças do Reino Unido foram estratificadas em 4 grupos, separados por sexo e por dose de radiação (18 ou 24 Gy). Do total, 114 crianças foram avaliadas quanto ao IMC na EF. Como resultado, houve um aumento significativo no SDS de IMC entre o diagnóstico e EF nos grupos no geral. As meninas obesas tiveram um aumento significativo no SDS de IMC mediano entre o diagnóstico e o final da terapia, mas nenhuma mudança significativa entre o final da quimioterapia e a EF. O SDS de estatura foi analisado nas 142 crianças do estudo e, em todos os grupos, ele foi significativamente maior no diagnóstico do que na EF. A mudança no SDS de estatura foi maior no grupo que recebeu 24 Gy do que no grupo

que recebeu 18 Gy para homens e mulheres, embora essa diferença tenha sido significativa apenas nas mulheres ($P=0,05$) (DAVIES *et al.*, 1995).

Já o pico de velocidade de altura (PVA) em meninas ocorreu significativamente mais cedo do que o normal em ambos os grupos de dose ($P < 0,001$ para ambos os grupos de dose). A idade no PVA em meninos não foi significativamente diferente do esperado para a população britânica no geral, assim como entre as meninas. Em meninos, o PVA foi significativamente reduzido em ambos os grupos de dose quando comparado com a média da população. Nenhum dos parâmetros de duração da puberdade estudado revelou uma redução na duração da puberdade. Estes resultados mostram que o tratamento com CRT de 18 ou 24 Gy pode causar perda significativa de estatura. A deficiência de GH certamente desempenha um papel no comprometimento do crescimento, mas provavelmente não é o único fator. Doses crescentes de CRT estão associadas a um risco aumentado de deficiência de GH secundária à lesão hipotalâmica da hipófise. A diferença analisada entre os grupos que receberam 18 e 24 Gy pode estar relacionada, pelo menos em parte, ao fato de o grupo que recebeu 18 Gy ser, significativamente, mais velho no momento do diagnóstico. Ou seja, a idade no diagnóstico é inversamente correlacionada com a eventual perda de estatura (DAVIES *et al.*, 1995).

Tais achados e sugestões vão de encontro às descobertas do estudo conduzido por Sklar *et al.* (2000), no qual objetivou avaliar as mudanças no IMC em uma coorte de sobreviventes de LLA na infância e na adolescência, que receberam ou não CRT, todos os quais foram acompanhados até a conclusão do crescimento linear que ocorreu, em média, ao 18 anos de idade. Os resultados do estudo analisaram a mudança no SDS de IMC. A média no SDS de IMC para pacientes que não receberam CRT permaneceu inalterada, enquanto, para aqueles tratados com CRT, 18 Gy ou 24 Gy, a média de SDS de IMC aumentou significativamente entre o diagnóstico e a conclusão da terapia ($P < 0,001$). Esse aumento foi sustentado de tal forma que 40% dos pacientes irradiados estavam com sobrepeso no momento em que alcançaram a sua EF. Entretanto, indivíduos que foram tratados sem CRT não experimentaram uma mudança significativa no SDS de IMC. Além disso, os indivíduos não irradiados não eram mais propensos a estar acima do peso do que os adultos jovens da população em geral. Neste estudo, a CRT foi a única variável a se relacionar com uma mudança consistente no SDS de IMC. Tal achado deve-se ao fato de que indivíduos tratados com CRT estão em alto risco de desenvolver deficiência de GH, que é associada à obesidade e ao aumento

da adiposidade abdominal. Além disso, a radiação pode ser prejudicial aos centros do cérebro que controlam os comportamentos alimentares e / ou regulam a composição corporal, aumentando, assim, as concentrações plasmáticas de leptina. Associado aos efeitos da CRT tem-se a inatividade física que também contribui para o excesso de peso (SKLAR *et al.*, 2000).

Craig *et al.* (1999) também investigaram a obesidade na EF em um estudo transversal retrospectivo. Foram incluídos duzentos e treze pacientes irradiados e 85 pacientes não irradiados, sobreviventes de LLA, diagnosticados na infância e na adolescência. Os pacientes foram estratificados de acordo com o sexo e a dose de CRT recebida, 18–20 Gy e 22–24 Gy. Como resultado, as meninas tratadas com CRT de 22–24 Gy apresentaram escores-Z de IMC dentro da faixa normal no final do tratamento, em contrapartida todos os outros grupos aumentaram os escores-Z de IMC no final do tratamento. Apenas as meninas que receberam CRT de 18–20 Gy aumentaram significativamente os escores-Z de IMC na EF. Todos os grupos de pacientes tiveram um aumento significativo nos escores-Z de IMC durante o tempo de tratamento, mas apenas as meninas continuaram a mostrar um aumento entre o final do tratamento e a EF. Em pacientes não irradiados, houve um aumento significativo em ambos os sexos apenas durante o tempo de tratamento. Já em pacientes que receberam CRT, a prevalência de obesidade na EF foi de 12% nas meninas e 10% nos meninos. Meninas que receberam CRT de 18–20 Gy tiveram uma prevalência de obesidade de 15% em comparação com 7% para aquelas que receberam 22–24 Gy. Apenas as meninas que receberam radiação de 18 Gy desenvolveram obesidade grave, com prevalência de 8%. Os achados não mostraram correlação entre a idade no tratamento e o escore-Z de IMC na EF. Ambos os sexos, em pacientes não irradiados, tiveram um aumento ao longo do tratamento. Ambos aumentaram significativamente os escores-Z de IMC mais de quatro anos após o diagnóstico. Portanto, sugere-se que o aumento do IMC e da obesidade são efeitos tardios da quimiorradioterapia, afetando predominantemente mulheres sobreviventes de LLA (CRAIG *et al.*, 1999).

A fim de investigar a influência de diferentes glicocorticóides no desenvolvimento do peso corporal, Groot-Loonen *et al.* (1996) compararam o escore-Z de peso para estatura de 92 pacientes tratados com dexametasona ou com prednisona em um estudo longitudinal. Os pacientes tinham de 0,6 a 15,9 anos no momento do diagnóstico e foram acompanhados por até 12 anos. Cinquenta e quatro pacientes receberam CRT com uma dose de 18 ou 24 Gy e 38 pacientes não receberam. Os

pacientes foram divididos em categorias de alto risco ou risco normal, os que utilizaram a dexametasona ou a prednisona e os que receberam ou não CRT. No diagnóstico, não houve diferença estatisticamente significativa no escore-Z de peso para estatura entre o grupo que recebeu dexametasona do grupo que recebeu prednisona. Contudo, três meses após o início da terapia, já foi encontrada uma diferença significativa entre os escores-Z, visto que todos os grupos, exceto o grupo que recebeu dexametasona, apresentaram perda de peso. A diferença no escore-Z de peso persistiu durante o período de acompanhamento (4,5 anos). A influência do sexo e da CRT no peso para estatura dos pacientes também foram estudadas. Os escores-Z de peso para estatura do grupo irradiado foram comparados com os escores-Z de pacientes que não receberam CRT e nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos durante o primeiro ano de terapia. Aos 2 e 4 anos do diagnóstico houve diferença significativa no escore-Z de peso para estatura entre o grupo que não recebeu CRT ($P=0,04$) e o grupo de irradiados ($P=0,05$). Quanto ao sexo, nenhuma diferença no desenvolvimento do peso corporal foi observada entre meninos e meninas. Estes resultados sugerem que o tratamento com dexametasona e a CRT estão associadas ao ganho de peso excessivo. Além dos efeitos periféricos bem conhecidos dos corticosteróides (em especial, a dexametasona) no crescimento e no peso, os glicocorticóides também exercem um efeito na regulação da secreção do GH. Contudo, especula-se que o ganho excessivo de peso após o tratamento com dexametasona também é uma consequência da disfunção neurosecretora, visto que a dexametasona exerce um efeito central mais forte do que prednisona (GROOT-LOONEN *et al.*, 1996).

O uso da dexametasona e da prednisona foi comparado em um estudo retrospectivo conduzido por Van Dongen-Melman *et al.* (1995). Os autores investigaram os efeitos iniciais e tardios do tratamento para LLA sobre o peso em 113 crianças (58 meninos e 55 meninas) com idade média de 4 anos no diagnóstico, estratificando-as em seis protocolos distintos (grupo 1 ao 6), sendo o grupo 1, 2 e 3 os que receberam CRT. O peso foi examinado no diagnóstico até 4 anos após a interrupção do tratamento. Entre os seis protocolos de tratamento utilizados, nenhuma diferença estatística no SDS de IMC médio foi encontrada ao final do tratamento ou 4 anos depois. No diagnóstico, em todos os grupos de tratamento, a média do SDS de IMC foi abaixo da média da população normal. Contudo, ao final do tratamento, todos os grupos de tratamento ganharam peso. Pacientes que seguiram o protocolo que inclui o uso de dexametasona sem CRT obtiveram uma prevalência de obesidade igual a 43% ao final

do tratamento. Já o grupo que seguiu o uso de prednisona com CRT foi o menos associado ao ganho de peso em curto prazo. Ao final do tratamento, os pacientes que utilizaram dexametasona estavam mais obesos do que os pacientes que receberam prednisona ou ambos os corticosteróides. Quatro anos depois, o efeito da dexametasona havia se dissipado em comparação com outros tipos de medicação. Já as crianças tratadas com uma combinação de dexametasona e prednisona sem CRT, 4 anos após o final do tratamento, eram os mais obesos (44%). Portanto, o efeito da dose cumulativa foi investigado apenas em crianças recebendo terapia com prednisona e o uso de altas doses foi associado a maior SDS de IMC. Contudo, não houve significância estatística. Não houve diferença na média de SDS de IMC entre meninos e meninas no diagnóstico ($P=0,94$), no término do tratamento e 4 anos depois, bem como na idade do diagnóstico. Sendo assim, o uso de corticoterapia está associado a um ganho de peso durante e após o tratamento antineoplásico (VAN DONGEN-MELMAN *et al.*, 1995).

Outro estudo que corrobora com os achados anteriores quanto ao efeito dos glicocorticóides, é o estudo de Birkebaek e Clausen (1998) que avaliaram o SDS de IMC e de estatura de 33 pacientes com LLA na infância no momento do diagnóstico, após o final do tratamento até a EF e no acompanhamento de 10-20 anos após o diagnóstico. Onze pacientes foram tratados apenas com quimioterapia e 22 pacientes foram tratados com quimioterapia e CRT, nos quais foram divididos em 2 grupos. Os escores-Z de IMC médio aumentaram significativamente desde o diagnóstico até a EF em ambos os grupos ($P < 0,01$). O maior aumento foi encontrado durante o tratamento. O escore-Z no grupo que recebeu ambos os tratamentos aumentou ainda mais no acompanhamento ($P < 0,01$) do que do final do tratamento até a EF. Em ambos os grupos, 36% dos pacientes eram obesos no acompanhamento. No diagnóstico, os escores-Z de estatura média em ambos os grupos eram maiores do que a média da população normal, contudo, durante o tratamento, foram significativamente reduzidos. Entretanto, no grupo que recebeu apenas glicocorticóide, o escore-Z de estatura média aumentou para o valor visto no diagnóstico no período de *follow-up*. Com tais achados, destaca-se que o ganho de peso no período de tratamento independe de CRT, indicando que a quimioterapia pode ser um fator importante na etiologia do ganho de peso durante o tratamento. Dos medicamentos utilizados, o glicocorticóide é o único com efeito conhecido no ganho de peso, podendo ser este o responsável pelo aumento de peso. Todavia, fatores comuns, como restrição do nível de atividade física e dietas ricas em calorias, podem contribuir para o ganho de peso durante o tratamento e essas práticas

podem persistir após o tratamento. Isso foi verificado no aumento nos escores-Z de IMC durante o período de acompanhamento, independentemente da modalidade de tratamento. Além disso, no final do tratamento, os escores-Z de estatura caíram significativamente para o nível da população normal em ambos os grupos de tratamento, indicando que a CRT não foi responsável pela redução do crescimento da estatura durante o período de tratamento. Portanto, tanto a quimioterapia isolada quanto em combinação com a CRT resultam em um ganho de peso durante o tratamento para LLA. O ganho de peso é frequentemente contínuo em ambos os grupos após o final do tratamento. Mesmo depois de atingida a EF muitos pacientes apresentam um ganho de peso adicional (BIRKEBAEK, CLAUSEN, 1998).

Outra possível explicação para a tendência de sobreviventes de câncer infantil desenvolver obesidade é o rebote de adiposidade prematura. Portanto, o objetivo foi testar se crianças tratadas para LLA apresentam rebote de adiposidade prematura. O rebote da adiposidade (RA) é caracterizado pelo aumento do IMC após uma queda na infância, sendo um período crítico para a regulação de balanço energético e risco de obesidade quando adultos. O tempo de RA foi avaliado por inspeção visual de gráficos de IMC em 68 pacientes tratados antes dos 30 meses de idade. O momento da RA dos 68 pacientes foi comparado com uma coorte de 889 crianças britânicas saudáveis estudadas durante a década de 1990 usando o mesmo método. O RA ocorreu aos 3 anos (37 meses) de idade em 4,5% das crianças saudáveis, aumentando para 21,2% (190 de 889) aos 49 meses. Já em crianças tratadas para LLA, o RA ocorreu aos 3 anos de idade em 42,6% (29 de 68) e em 80,9% aos 4 anos de idade. Houve diferenças altamente significativas no tempo de RA entre os pacientes tratados para LLA e o grupo de comparação. Sendo a redução da atividade física habitual, durante e após a terapia, a principal diferença entre os grupos. Outro mecanismo que também pode explicar estes resultados é o efeito de corticosteróides no apetite, ou efeitos do tratamento dirigido no SNC na regulação do apetite (REILLY *et al.*, 2001).

No estudo longitudinal realizado ao longo de 3 anos após o diagnóstico, visou-se testar se o ganho de peso excessivo em 98 pacientes tratados para LLA na infância era previsível usando as características dos pacientes no momento do diagnóstico. As alterações no SDS de IMC não diferiram significativamente entre meninos e meninas. Contudo, houve mudanças no SDS de IMC que foram influenciadas pelo SDS de IMC no diagnóstico e pela idade no diagnóstico (inversamente relacionada, $P < 0,01$). Quanto à prevalência de obesidade era de 2% no diagnóstico e subiu para 4% um ano mais

tarde, 9% dois anos depois (no final da terapia) e 16% em três anos após o diagnóstico. Os autores sugerem que identificar fatores como o SDS de IMC no diagnóstico e a idade no diagnóstico podem permitir uma abordagem direcionada para a prevenção do ganho de peso em excesso (REILLY *et al.*, 2000).

Outro estudo objetivou determinar se 269 sobreviventes tratados sem CRT aumentaram o risco de obesidade avaliando as alterações do IMC durante e após o tratamento. Os sobreviventes foram diagnosticados dos 6 aos 16,9 anos de idade e o tempo do diagnóstico até o acompanhamento foi de, em média, 9,1 anos. Grande parte da amostra, cerca de 80%, foi exposta à prednisona e o restante à dexametasona. O percentil de IMC aumentou significativamente entre o diagnóstico e a consolidação ($P < 0,0001$), mas entre a manutenção, o último ciclo da manutenção e o período sem terapia não houve diferenças significativas. A diferença no percentil de IMC entre dexametasona e prednisona foi estatisticamente diferente apenas no início da manutenção ($P = 0,01$). No diagnóstico, o percentil de IMC foi negativamente associado à mudança no percentil de IMC do diagnóstico ao acompanhamento ($P < 0,0001$). Já a idade no momento do diagnóstico, o sexo e a raça não foram preditores significativos de mudança no percentil de IMC. No momento do diagnóstico, cerca de 7% dos pacientes estavam com sobrepeso e 5,99% estavam obesos. No acompanhamento, de 5 a 14 anos após o diagnóstico, 18,11% estavam com sobrepeso e 20,87% estavam obesos. Sendo que na consolidação, um mês após o diagnóstico, 20,15% dos pacientes já estavam obesos e este número não oscilou muito desde o momento do tratamento até o acompanhamento. As mudanças no estado de baixo peso / eutrofia e sobrepeso / obesidade ao longo do tempo foram avaliadas. Aproximadamente, 64% dos indivíduos mantiveram seu estado de peso no acompanhamento. Quando o *status* mudou em qualquer direção, a maioria (53%) mudou ao final do tratamento e se manteve no acompanhamento. A população de estudo também foi comparada com a população da *National Health and Nutrition Examination* (NHANES) e não foi observado um risco aumentado de sobrepeso/ obesidade em pacientes com câncer no acompanhamento em comparação com seus pares sem câncer. Cabe ressaltar que a prevalência de IMC elevado é alta, mas é semelhante ao IMC da população pediátrica geral (LINDEMULDER *et al.*, 2015).

O aumento da porcentagem do excesso de peso foi observado por Browne *et al.* (2018), no qual avaliaram 372 sobreviventes de LLA que foram diagnosticados dos 2 aos 18 anos de idade. No início do tratamento, 15% das crianças eram obesas e 10%

tinham sobrepeso. Ao final do tratamento, 25% eram obesos e 25% estavam com sobrepeso. Houve diferenças nos escores-Z de IMC médio entre pacientes de baixo e alto risco, entre homens e mulheres e entre negros e brancos em alguns períodos do tratamento. Contudo, essas diferenças desapareceram no período sem terapia. Ainda, os pacientes com idade entre 2 e 10 anos no diagnóstico tinham um risco significativamente maior de se tornarem com sobrepeso/ obesos do que aqueles com idade ≥ 10 anos ($P = 0,001$). Em relação ao diagnóstico, os escores-Z da estatura diminuíram durante a terapia, melhoraram durante o período sem terapia, mas não chegaram aos níveis do diagnóstico, passaram de 0,37 (diagnóstico) para 0,22 em 5 anos sem terapia (BROWNE *et al.*, 2018).

Em outro estudo longitudinal foram descritas as trajetórias das taxas de obesidade e sobrepeso por faixa etária entre os sobreviventes de LLA, desde o diagnóstico até vários anos após a terapia. Trinta e cinco por cento das 19 crianças em idade escolar (de 6 a 9 anos de idade) já apresentavam sobrepeso/ obesidade e 15% já eram obesas. Ao final de 8 anos do diagnóstico, cerca de 70% delas desenvolveram sobrepeso/ obesidade, sendo que 42% delas foram diagnosticadas com obesidade. Das 26 crianças em idade pré-escolar (de 3 a 5 anos de idade), 15% já apresentavam sobrepeso/ obesidade no momento do diagnóstico e este número saltou para 73% no oitavo ano após diagnóstico. A taxa de obesidade de adolescentes (acima de 10 anos de idade) manteve-se a mesma no momento do diagnóstico e ao final de 8 anos após o diagnóstico, 29% dos 17 sobreviventes. Os adolescentes foram menos afetados pelo tratamento de LLA em termos de peso, sugerindo que a idade no diagnóstico pode prever o ganho de peso. Apesar disso, houve um aumento de 10% da taxa de obesidade em adolescentes sobreviventes comparado com a população norte-americana, apontando um ganho de peso ao longo do tratamento. O estudo aborda um fator potencialmente importante para o ganho de peso, além do uso de corticóides durante o tratamento de LLA, é a prática da alimentação dos pais relacionada à idade. Entre as mães de crianças sem câncer, o estilo de alimentação e as atitudes em relação à alimentação mudam conforme as crianças vão da pré-escola para a idade escolar, influenciando no peso das crianças e em seus comportamentos alimentares. Sugerem ainda que investigar práticas e atitudes de alimentação parental de todas as crianças diagnosticadas seria importante, porque "fazer as crianças comerem" frequentemente se torna um dos principais focos dos pais durante o tratamento de LLA, repercutindo no ganho de peso exagerado dos pacientes (WINKLER *et al.*, 2015).

Recentemente, foi descoberto que o gene FTO está associado à MG e à obesidade e que, portanto, contribui para o risco de obesidade. O polimorfismo de rs9939609 T> A foi associado com um aumento do IMC em crianças com idade ≥ 7 anos. Portanto, a influência do polimorfismo rs9939609 T> A do gene FTO sobre o sobrepeso em sobreviventes de LLA foi estudada por Szymon *et al.* (2011), nos quais 191 pacientes de 4 a 26 anos de idade, foram genotipados para a variante genética. Os pacientes tinham, de 1 a 18,5 anos no momento do diagnóstico. O sobrepeso foi diagnosticado em 19% das crianças no diagnóstico e em 21% das crianças após o tratamento de LLA. Nenhuma correlação do polimorfismo do gene FTO rs9939609T> A e sobrepeso antes do tratamento de LLA foi encontrada na coorte do estudo. Na análise não houve correlação significativa entre a variante FTO, intensidade do tratamento e excesso de peso após o tratamento com LLA, embora a massa corporal em pacientes homocigotos para o alelo rs9939609A fosse em média 3,2 kg a mais do que nos outros pacientes. O grupo irradiado tinha uma frequência alélica significativamente mais baixa do alelo rs9939609T no subconjunto de pacientes que estavam com sobrepeso após o tratamento de LLA *versus* pacientes com excesso de peso antes do tratamento de LLA, enquanto no grupo de pacientes não irradiados não foi observada nenhuma mudança na frequência alélica. Uma associação negativa do alelo 9939609T do gene FTO e sobrepeso em sobreviventes irradiados foi encontrada. Como o excesso de peso é uma complicação bem estabelecida relacionada ao tratamento tardio em pacientes irradiados, a homocigosidade (genótipo 9939609TT) pode ser importante como um fator de proteção dos pacientes contra o acúmulo de tecido adiposo. Uma ampla gama de outros fatores pode contribuir para o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, incluindo não apenas o tratamento relacionado (por exemplo, corticosteróides), mas também o aspecto ambiental e social. Um possível mecanismo pode ser a baixa sensibilidade à leptina entre os homocigotos do alelo A e a alta sensibilidade à leptina entre os homocigotos do alelo T. Como a variante 9939609T foi associada a uma menor incidência de excesso de peso após a radiação, pode ter efeito protetor em crianças tratadas irradiadas. O alelo rs9939609T do gene FTO foi provavelmente responsável pela menor incidência de sobrepeso no subgrupo de pacientes tratados com radioterapia (SZYMON *et al.*, 2011).

Em uma coorte de 32 adultos, de 18,8 a 33 anos de idade, sobreviventes de LLA, diagnosticados com 1,7 a 16 anos de idade, que receberam CRT, e 35 indivíduos do grupo controle, o IMC, a MG e a MM foram avaliadas. O IMC e a MG não foram

significativamente diferente entre os grupos, independentemente do gênero. Em contrapartida, a porcentagem de MG, de MM e MM total foram significativamente diferentes, independente do gênero (BRENNAN *et al.*, 1999).

Marriott *et al.* (2018) conduziram um estudo transversal no qual teve como objetivo analisar a composição corporal de 75 sobreviventes de LLA na infância com, em média, 21 anos de idade e com mais de 10 anos do diagnóstico. Quarenta e um por cento das mulheres tinham excesso de MG no momento da verificação e 9% tinham obesidade grau 1. Já 49 % dos homens tinham excesso de MG e 15% eram obesos grau 1. Não houve diferenças estatisticamente significativas na composição corporal entre os sobreviventes que foram irradiados e aqueles que não foram. Além disso, não houve diferença significativa nos percentis de altura entre os dois grupos (MARRIOTT *et al.*, 2018).

Estudo conduzido por Dalton *et al.* (2003) objetivou avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento antineoplásico sobre a estatura e o peso em crianças tratadas para LLA. Os pacientes tinham de 0,1 a 17,6 anos no momento do diagnóstico e o tempo de *follow-up* foi de, em média, 6,1 anos. Tais medidas foram avaliadas no momento do diagnóstico, e, aproximadamente, a cada 6 meses depois disso. Quatrocentos e setenta e quatro pacientes foram analisados e, como resultado, todas as crianças experimentaram uma diminuição da estatura em relação aos gráficos de crescimento populacional, mas crianças de 0 a 4 anos com características de alto risco no diagnóstico foram o grupo mais afetado. A primeira diminuição no escore-Z foi observada 6 meses após início do tratamento e este efeito permaneceu ao longo do tempo. O protocolo de tratamento, o sexo e tipo de tratamento do SNC não foram significativamente associados às mudanças nos escores-Z ao longo do tempo. Em relação ao IMC, os escores-Z começaram a aumentar logo após o diagnóstico, em primeiro lugar como consequência de uma diminuição no escore-Z de estatura e, posteriormente, para alguns grupos de idade e risco, como consequência de um aumento nos escores-Z de peso (DALTON *et al.*, 2003).

A associação entre doses de glicocorticóides, assim como a exposição à CRT e a obesidade foram estudadas por Fernandez *et al.* (2019). Os autores avaliaram 241 sobreviventes de LLA, diagnosticados do 0 aos 19 anos de idade, sendo que 99 sobreviventes receberam apenas baixas doses de corticosteróides, 82 receberam baixas doses e CRT e 60 receberam altas doses e CRT. O tempo médio decorrido entre o diagnóstico e a entrevista foi de 15,4 anos, 31,5 % da coorte estava obesa no momento

da entrevista. Do grupo que recebeu doses baixas de corticosteróides combinados com radiação, 36,6% estavam obesos, já dos pacientes que receberam altas doses com CRT, 31,7% estavam com obesidade e dos pacientes que receberam baixas doses sem CRT, 27,3% estavam obesos. Na análise realizada, a exposição ao tratamento não foi associada à obesidade, embora os corticosteróides tenham sido implicados nas modificações da fisiologia da obesidade uma vez que houve um ganho de peso significativo no período de manutenção (quando os pacientes são expostos mensalmente a pulsos de alta dose de corticosteróides) (FERNANDEZ *et al.*, 2019).

Em um estudo norte-americano foram avaliadas 52 crianças e adolescentes no intervalo médio de 37 semanas desde a conclusão da terapia sem CRT. Os autores descobriram que 48% dos indivíduos estavam com sobrepeso e 5,76% eram obesos, indicando um aumento da frequência de excesso de peso em crianças e adolescentes previamente tratados para LLA. Contudo, a frequência de obesidade não era alta, o que pode ser parcialmente explicado pelo fato de nenhum dos indivíduos do estudo ter recebido CRT. Outro possível fator para aumento do ganho de peso e adiposidade é a exposição aos glicocorticóides, isso pode ser atribuído principalmente à dexametasona isolada ou em combinação com prednisona. Visto que a maioria dos pacientes foi tratada apenas com prednisona, é improvável que o seu uso seja o fator determinante dos indivíduos se tornarem obesos nos primeiros anos de acompanhamento. A frequência de 5,76% de obesos no estudo não difere significativamente da prevalência na população norte-americana em geral (KOURTI *et al.*, 2005).

Um estudo estimou a prevalência de peso não saudável entre os sobreviventes sauditas de LLA de risco padrão. Cinquenta e seis sobreviventes foram analisados com idade média de 13,4 anos e uma média de 9,1 anos após o diagnóstico. Com cerca de 6 anos pós-terapia 7,1% dos participantes estavam obesos e 14,3% com sobrepeso, segundo a referência saudita. De acordo com uma pesquisa realizada na Arábia Saudita, 34,4% das crianças e dos adolescentes têm excesso de peso e ao compararmos com o presente estudo (21,4%), sugere-se que o excesso de peso não é um problema desta população específica. O estudo menciona o uso do *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DXA), que é considerado o método padrão para avaliar a composição corporal. Ao utilizar este método, 52,9% dos participantes do estudo tinham excesso de gordura. Logo, a prevalência do excesso de gordura corporal medida por DXA foi superior às definições de sobrepeso e obesidade sugeridas pelo IMC com base na idade. Contudo, não há dados do DXA para a população de crianças e adolescentes sauditas, portanto

não há como comparar os dados encontrados com a população em geral (ALDHAFIRI *et al.*, 2012).

Bang *et al.* (2012) analisaram o escore-Z de IMC de 88 pacientes, com 0,9 a 16,2 anos de idade e que concluíram o regime quimioterápico, em 5 momentos. O primeiro momento foi no diagnóstico, seguido do momento imediatamente antes da quimioterapia e ao término da quimioterapia de manutenção. O quarto e quinto momento de análise ocorreu aos 6 e 12 meses após o término da quimioterapia, respectivamente. O escore-Z de IMC acima de 2 foi considerado sobrepeso e acima de 3 foi considerado obesidade. Ao analisar a coorte, o escore-Z de IMC atingiu o pico, de cerca de 1,1, no início do tratamento de manutenção, seguido de um declínio ao final do tratamento, bem como no sexto e décimo segundo mês após o tratamento. Embora o escore-Z de IMC no décimo segundo mês tenha sido inferior ao pico, ele foi maior do que no momento do diagnóstico, 0,4. No momento do diagnóstico esse valor era próximo de 0. Estes achados enfatizam o efeito da quimioterapia intensiva nos escores-Z de IMC. Contudo, tais resultados não eram altos o suficiente para indicar sobrepeso ou obesidade (BANG *et al.*, 2012).

Muitos sobreviventes do câncer experimentam sequelas adversas de longo prazo de sua doença e de seu tratamento. No caso da LLA, esses efeitos incluem alterações na composição corporal (principalmente a obesidade) que carregam um fardo de morbidade e mortalidade precoce. No entanto, pouca atenção tem sido dada à perda de MM e, especialmente, seu componente principal, massa muscular esquelética (MME), que leva à sarcopenia em pacientes com câncer e contribui para o fenômeno de fragilidade descrito em adultos jovens sobreviventes de LLA (MARRIOTT *et al.*, 2017).

Com o objetivo de investigar a composição corporal no seu aspecto mais amplo, eles analisaram a composição corporal de 75 sobreviventes. Como resultado, poucas mulheres (6%) e nenhum homem apresentaram déficits de gordura corporal. A maioria das mulheres e dois terços dos homens estavam acima do peso / obesidade, com 12% e 18%, respectivamente, sendo obesos. Cinquenta por cento dos sujeitos que tinham 18 anos de idade tiveram escores-Z para MME média igual a $-0,9$. Claramente, as distribuições de MG e MME são diferentes nesta população de jovens sobreviventes do câncer, os escores-Z são positivos para o primeiro e negativos para o último (MARRIOTT *et al.*, 2017).

A obesidade sarcopênica é definida como um escore-Z do índice de MG positivo com um escore-Z do índice de MM apendicular negativo. No estudo, 43% dos pacientes se enquadram no diagnóstico. Estratificando por gênero, 18 dos 37 homens (49%) e 14 das 38 mulheres (37%) eram obesos sarcopênicos. Não houve diferenças estatisticamente significativas na composição corporal entre os sobreviventes que foram irradiados e os que não foram. Quanto ao questionário de qualidade de vida relacionado à saúde e à obesidade sarcopênica, houve diferenças clinicamente importantes entre os indivíduos com obesidade sarcopênica e aqueles sem obesidade sarcopênica, representando uma maior carga de morbidade na população obesa sarcopênica (MARRIOTT *et al.*, 2017).

A obesidade sarcopênica em sobreviventes de câncer os coloca em dupla penalidade: enfrentam os efeitos adversos do excesso gordura corporal na saúde, por exemplo a síndrome metabólica (SM), e estão em risco de fragilidade prematura com base em inadequada MME. Os resultados do atual estudo revelam que este fenótipo aparentemente paradoxal é exibido por uma proporção considerável de sobreviventes de longo prazo de LLA na infância e na adolescência. Se há realmente uma maior prevalência de homens com obesidade sarcopênica em comparação a mulheres, um estudo em uma coorte maior será necessário, assim como para estudar a composição corporal em sobreviventes de longo prazo que foram expostos ou não à CRT. A perda de MM durante o tratamento de LLA em crianças já é reconhecida, sendo provável que esteja relacionado, em grande medida, ao uso de terapia com glicocorticóides em altas doses (MARRIOTT *et al.*, 2017).

7.2 OUTROS ACHADOS

7.2.1 Síndrome Metabólica

Os principais critérios da SM são: obesidade, hiperinsulinemia, triglicérides aumentados, *High Density Lipoproteins* (HDL) diminuído e hipertensão. Três desses 5 critérios são essenciais para o diagnóstico de SM. Embora o termo "síndrome metabólica" seja mais amplamente usado para descrever esta condição clínica, o termo oficial usado na Classificação Internacional de Doenças é síndrome dismetabólica (SD). Cada componente da SD é um fator aterogênico. Dependendo dos pontos de corte, a prevalência de SD na população geral varia entre 10% e 15%, enquanto que em crianças e adolescentes saudáveis é estimado entre 3,6% e 4,8% (TRIMIS *et al.*, 2007). A

SD/SM representa um conjunto de fatores de risco para doenças e complicações cardiometabólicas.

As complicações cardiometabólicas foram investigadas em um estudo conduzido por Fernandez *et al.* (2019). Como resultado, a prevalência das quatro complicações cardiometabólicas (resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e obesidade) foi relativamente alta, variando de 12,0% para hipertensão a 40,2% para dislipidemia dos 241 sobreviventes avaliados. Ainda, foi observada uma correlação residual positiva, não induzida pelo tratamento e covariáveis, entre obesidade e dislipidemia e uma correlação ainda mais forte entre obesidade e resistência à insulina (FERNANDEZ *et al.*, 2019).

O nível de tratamento com doses mais baixas de corticosteróides e CRT levou a um aumento de 0,15 na probabilidade (95% CrI: 0,02 a 0,27) de desenvolver pelo menos uma complicação cardiometabólica, em comparação com o nível de tratamento inicial (baixas doses, sem CRT). Além disso, os sobreviventes de LLA que receberam uma dose cumulativa mais baixa de corticosteróides com CRT tinham risco aumentado de apresentar dislipidemia: havia 15 casos de dislipidemia por 100 sobreviventes em comparação com o grupo sem CRT. Sugerindo que a CRT, e não a dose de corticosteróides pode ser o principal fator contribuinte no desenvolvimento de dislipidemia. Cabe ressaltar o impacto negativo de altas doses de corticosteróides no perfil lipídico. No entanto, esses eventos adversos são conhecidos por serem transitórios e, de acordo com o grupo de estudos PETALE, os resultados não suportam que esses efeitos agudos se traduzam em um aumento do risco de dislipidemia em longo prazo (FERNANDEZ *et al.*, 2019).

Também foi observada uma relação crescente de dose-resposta entre a contagem de leucócitos no diagnóstico e a resistência à insulina. Uma hipótese para esse achado é que altos níveis de leucócitos causam infiltração tecidual ampla e severa, desencadeando assim um ciclo de *feedback* de inflamação crônica. Sugerindo, deste modo, um possível fator prognóstico entre a contagem de leucócitos e a resistência à insulina em sobreviventes de LLA (FERNANDEZ *et al.*, 2019).

Um estudo que avaliou os fatores de risco para SM com 52 crianças e adolescentes observou que 55,7% delas tinham pelo menos um fator de risco para SM. A prevalência de SM foi estimada em cerca de 4% para os adolescentes norte-americanos e a frequência de pacientes com esta condição, no estudo, foi igual a 5,76%, indicando que os sobreviventes de LLA anos após a conclusão da quimioterapia têm um

risco igual de desenvolver a SM em comparação com a população geral. Logo, um acompanhamento longitudinal e avaliações médicas rotineiras são essenciais para garantir a prevenção precoce de doenças cardiovasculares (KOURTI *et al.*, 2005).

Além do IMC, no estudo de Bang *et al.* (2012), foram avaliadas alterações na glicose aleatória dos 88 pacientes incluídos no estudo. No sexto e no décimo segundo mês após o término do tratamento, houve uma tendência significativa para valores mais baixos de glicose aleatória em comparação com os valores no diagnóstico e antes do tratamento de manutenção. Sendo que o valor médio no 12º mês após a conclusão do tratamento foi significativamente menor do que no diagnóstico. O nível de glicose aleatória mais alto foi medido antes do tratamento de manutenção. Aos 12 meses após a conclusão do tratamento, nenhum dos pacientes apresentava valores aleatórios de glicose sugestivos de tolerância à glicose diminuída. Embora o nível de glicose aleatória tenha atingido o pico após a conclusão da quimioterapia sequencial intensiva, nenhum dos valores médios eram altos o suficiente para indicar um processo de doença, como intolerância à glicose. Além disso, esses valores diminuíram significativamente a partir desse pico após a conclusão do tratamento e durante o curto acompanhamento de 12 meses que se seguiu. Logo, esta análise de curto prazo não sugere um risco maior de intolerância à glicose e de SM, pelo menos em relação à glicose, para essas crianças no futuro (BANG *et al.*, 2012).

A resistência à insulina também foi estimada no estudo conduzido por Tonorezos *et al.* (2012), utilizando *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). O *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) médio foi elevado em homens e mulheres, indicando uma alta prevalência de resistência à insulina e não diferiu por gênero ($P = 0,56$). As mulheres expostas à CRT apresentaram maior média de HOMA-IR em comparação com as mulheres não expostas à CRT ($P = 0,01$). Entre os homens, aqueles expostos à CRT tiveram um HOMA-IR médio mais alto do que os homens não expostos, contudo não houve diferença estatisticamente significativa. Além disso, a relação leptina: adiponectina foi significativamente correlacionada com o nível de HOMA-IR e a relação diferiu por gênero. A resistência à insulina estava quase uniformemente presente, independentemente do sexo ou variáveis de tratamento, e foi encontrada em indivíduos não obesos e sem excesso de peso. Tais descobertas contribuem para uma melhor compreensão de como a resistência à insulina se desenvolve em sobreviventes de LLA na infância em longo prazo. Sexo feminino e histórico de tratamento com CRT foram associados a níveis mais elevados de leptina,

níveis mais baixos de adiponectina e aumento da gordura corporal medida pelo IMC, circunferência da cintura e DXA, quando comparados ao gênero masculino e aqueles sem histórico de tratamento com CRT (TONOREZOS *et al.*, 2012).

No estudo conduzido por Trimis *et al.* (2007), os 80 pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo A composto por pacientes sem CRT e o grupo B por pacientes que receberam CRT. Em comparação com o grupo A, houve um aumento estatisticamente significativo na prevalência de hiperinsulinemia e presença de SM em pacientes do grupo B. No último grupo, também havia mais pacientes com HbA1c elevada. Percebeu-se que todos os pacientes com disfunção tireoidiana (9 pacientes) e *Insulin-like Growth Factor* (IGF-1) reduzido (12 pacientes) estavam no grupo B. A prevalência de crianças e adolescentes saudáveis na população em geral com SM está entre 3,6% e 4,8%. No estudo, o grupo A teve uma prevalência de SM de 8% e o grupo B de 22%. Sugerindo que a quimioterapia predispõe à SM, enquanto a CRT dramaticamente aumenta essa predisposição. É bem sabido que a CRT causa alterações metabólicas, obesidade e endocrinopatia, mas em nosso estudo é destacado um papel da quimioterapia nesses distúrbios. A obesidade tem um papel central na SM, pois é associada a uma maior porcentagem de gordura corporal. De fato, em nossos pacientes o IMC foi positivamente correlacionado com o nível de insulina em jejum, índice HOMA, triglicerídeos e inversamente correlacionada com HDL-C. Além disso, conforme indicado a partir das correlações entre o índice HOMA e parâmetros séricos, a resistência à insulina está associada com um perfil lipídico anormal. Agentes quimioterápicos com toxicidade hepática conhecida também podem estar envolvidos na patogênese da SM. Um em cada 10 pacientes estudados apresentava enzimas hepáticas ligeiramente elevadas. Além disso, a CRT pode influenciar o eixo hipotálamo-hipófise, causando deficiência de GH e dos hormônios tireoidianos. A maioria de nossos pacientes que receberam CRT teve uma pequena anormalidade nos hormônios tireoidianos e / ou IGF-1 sérico. A resistência à insulina está associada à produção reduzida de IGF-1 no fígado. O IGF-1, de fato, foi inversamente correlacionado com o IMC, o nível de insulina em jejum e o índice HOMA em nossos pacientes (TRIMIS *et al.*, 2007).

7.2.2 Leptina

No estudo conduzido por Brennan *et al.* (1999), além da MG e da MM corporal terem sido avaliadas em 32 sobreviventes de LLA e 35 controles, avaliaram-se as

concentrações de leptina. Tais concentrações foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles ($P < 0,001$), independentemente do sexo. Há, portanto, uma expectativa de correlação entre leptina e MG corporal, que aumentaram significativamente na coorte de pacientes em comparação com os controles. Cabe ressaltar que a MM corporal tem um impacto negativo na circulação de leptina, sendo a MM corporal significativamente menor nos sobreviventes de LLA em comparação com os controles (BRENNAN *et al.*, 1999).

Assim como no estudo anterior, Tonorezos *et al.* (2012) também analisaram a relação leptina e MG corporal em 116 sobreviventes de LLA. A leptina por quilograma de MG e a relação leptina: adiponectina foram maiores para mulheres ($P < 0,01$), embora a adiponectina por quilograma de MG não diferisse entre homens e mulheres. Além do gênero, a exposição à CRT elevou os níveis de leptina. A leptina, que se comunica principalmente com o cérebro em relação ao uso de energia, foi fortemente correlacionada com a resistência à insulina nos indivíduos com sobrepeso e obesidade. A hipótese é que a LLA ou a sua terapia podem resultar em uma forma de resistência à leptina central, de modo que, em vez de processar um sinal para queimar energia, os pacientes armazenam energia de maneira inadequada. A resistência central à leptina nesta população pode ser causada por danos ao próprio hipotálamo (TONOREZOS *et al.*, 2012).

7.2.3 Pressão Arterial

Em um estudo retrospectivo, 68 sobreviventes foram analisados quanto à pressão arterial (PA), sendo os valores comparados com o estudo MORGEN. Quinze sobreviventes (22,1%) eram hipertensos em comparação com 7,6% da população de referência. O SDS médio para a PA sistólica foi significativamente maior em sobreviventes de LLA na infância ($P < 0,001$) em comparação com os valores de referência, assim como a PA diastólica ($P = 0,041$) (VERINGA *et al.*, 2012).

Estratificando por gênero, dos 35 sobreviventes do sexo masculino com LLA, 14%, com 29 anos de idade ou menos, eram hipertensos em comparação com 8,7% dos homens com idade entre 20-29 da população MORGEN. Na mesma faixa etária, 16,7% das 18 mulheres eram hipertensas em comparação com 2,8% na população MORGEN. Em sobreviventes com 30 anos ou mais, quatro em sete homens (57,1%) e três em oito (37,5%) mulheres eram hipertensas em comparação com, respectivamente, 13,3% e 5,6% na população MORGEN com idade 30 a 39 anos. Após separar o grupo de

sobreviventes por gênero, houve uma diferença significativa no SDS médio para a PA sistólica e diastólica entre os sobreviventes de LLA e os controles de referência em ambos os grupos ($P < 0,001$). Nenhuma diferença foi encontrada na PA sistólica ou diastólica entre o grupo que recebeu CRT e o que não recebeu. Além disso, a prevalência de hipertensão em sobreviventes de LLA tratados com CRT (16%) não foi diferente daquela em sobreviventes de LLA não irradiada (19%). Por outro lado, uma diferença significativa na SDS média da PA sistólica e diastólica foi encontrada entre os sobreviventes com IMC abaixo de 25 e os sobreviventes com sobrepeso ou obesos ($P < 0,001$). Uma correlação significativamente positiva foi encontrada entre o IMC e a PA sistólica e diastólica ($P < 0,001$). Os resultados mostram que os sobreviventes de ambos os sexos tiveram uma PA média mais elevada em comparação com os valores de referência, enquanto apenas as sobreviventes do sexo feminino tiveram um IMC significativamente maior em comparação aos valores de referência. Aparentemente, a PA elevada, encontrada em sobreviventes do sexo masculino, não pode ser explicada pelo IMC aumentado. Talvez seja explicada por outras sequelas relacionadas ao tratamento, como danos renais ou vasculares (VERINGA *et al.*, 2012).

Resultados semelhantes foram encontrados por Lindemulder *et al.* (2015), no qual avaliaram 249 e 248 sobreviventes para as análises dos escores-Z de PA sistólica e diastólica, respectivamente. O escore-Z sistólico foi elevado em relação aos valores da população, enquanto o escore-Z diastólico foi equivalente. Pela análise univariada, o IMC no seguimento foi significativamente associado ao escore-Z sistólico ($P = 0,036$), mas não ao escore-Z diastólico ($P = 0,718$). Contudo, pela análise multivariada, nenhuma associação foi detectada entre o escore-Z sistólico ou diastólico e os fatores: idade no diagnóstico, IMC no diagnóstico, IMC no seguimento, sexo, raça e uso de corticosteróides (LINDEMULDER *et al.*, 2015).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento antineoplásico resulta em diversos efeitos tardios, entre eles a obesidade, que impacta na redução da qualidade de vida dos sobreviventes. A maioria dos estudos analisados aponta que o uso de glicocorticóides implicaria na deficiência de GH e, conseqüentemente, na redução da estatura e no aumento do IMC. Há evidências apontando que o aumento do IMC é resultado da redução da estatura devido à exposição à CRT, outros associam, ainda, ao aumento da ingestão energética e à inatividade física. Por fim, há estudos sugerindo que ter menos idade e ser do sexo feminino são fatores de risco para o sobrepeso/obesidade.

Sendo assim, o desenvolvimento de ações de educação nutricional e o incentivo à prática de atividade física, principalmente após o período de tratamento, são capazes de proporcionar melhor qualidade de vida aos sobreviventes.

REFERÊNCIAS

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 03 dezembro 2021.

ABRALE. Guia das leucemias. **Oncoguia**, abr, 2019. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/guia-das-leucemias/>. Acesso em: 20 agosto 2020.

ABRALE. Você sabe o que é a leucemia bifenotípica? **Abrale**, dez, 2017. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/voce-sabe-o-que-e-a-leucemia-bifenotipica/>. Acesso em: 20 agosto 2020.

ADÃO, Rui; KEULENAER, Gilles; LEITE-MOREIRA, Adelino; BRÁS-SILVA, Carmen. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. Porto, v. 53, n. 5, p. 395-409, abril, 2013.

ALDHAFIRI, Fahad; AL-MASSER, Abdullah; AL-SUGAIR, Addulazzi; AL-MUTAIRI, Hanan; YOUNG, David; REILLY, John J. Obesity and metabolic syndrome in adolescent survivors of standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 59, n. 1, p. 133-137, julho, 2012.

AMERICAN CANCER SOCIETY. What is childhood leukemia. **American Cancer Society**, fev, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/what-is-childhood-leukemia.html>. Acesso em: 20 agosto 2020a.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Survival Rates for Childhood Leukemias. **American Cancer Society**, fev, 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Acesso em: 20 agosto 2020b.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Treatment of Children With Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). **American Cancer Society**, fev., 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-all.html>. Acesso em: 20 junho 2019c.

BANG, Kyong-Won; SEO, Soo Young; LEE, Jae Wook; JANG, Pil-Sang; JUNG, Min H, CHUNG, Nack-Gyun; CHO, Bin; JEONG, Dae-Chul; SUH, Byung Kyu; KIM, Hack-Ki. Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 55, n. 4, p. 121-127, abril, 2012.

BIRKEBAEK, Niels; CLAUSEN, Niels. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. **Archives of Disease in Childhood**, v. 79, n. 2, p. 161-164, agosto, 1998.

BORGES-OSÓRIOS, Maria; ROBINSON, Wanyce. **Genética Humana**. Artmed. 3ª ed., 2013.

BREENE, Richard; WILLIAMS, Raymond; HARTLE, James; GATTENS, Michael; ACERINI, Carlo; MURRAY, Matthew. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 5, p. 746-9, março, 2011.

BRENNAN, Bernadette; RAHIM, Abdel; BLUM, Werner; ADAMS, Judith; EDEN, Tim; SHALET, Sthepen. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? **Clinical Endocrinology**, v. 50, n. 2, p. 163-169, fevereiro, 1999.

BROWNE, Emily; ZHOU, Yinmei; CHEMAITILLY, Wassim; PANETTA, John; NESS, Kirsten; KASTE, Sue; CHENG, Cheng; RELLING, Mary; PUI, Ching-Hon; INABA, Hiroto. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 124, n. 21, p. 4248-4259, novembro, 2018.

CRAIG, Francesco; LEIPER, Alison; STANHOPE, Richard; BRAIN, Cecilia; MELLER, Stephan; NUSSEY, Stephan. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. **Archives of Disease in Childhood**, v. 81, n. 6, p. 500-504, dezembro, 1999.

DALTON, Virginia; RUE, Montse; SILVERMAN, Lewis; GELBER, Richard; ASSELIN, Barbara; BARR, Ronald; CLAVELL, Luis; HURWITZ, Craig; MOGHRABI, Albert; SAMSON, Yvan; SCHORIN, Marshall; TARBELL, Nancy; SALLAN, Stephen; COHEN, Laurie. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 15, p. 2953-2960, agosto, 2003.

DAVIES, Helena; DIDCOCK, Elizabeth; DIDI, Mohammed; OGILVY-STUART, Amanda; WALES, Jerry; SHALET, Stephen. Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. **Acta Paediatrica**, v. 84, n. 411, p. 45-50, setembro, 1995.

ESBENSHADE, Adam; SIMMONS, Jill.; KOYAMA, Tatsuki; KOEHLER, Elizabeth; WHITLOCK, James; FRIEDMAN, Debra. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood e Cancer**. Nashville, v. 56, n. 3, p. 372-378, março, 2011.

FERNANDEZ, Miguel; DROUIN, Simon; SAMOILENKO, Maria; MOREAL, Sophia; KRAJINOVIC, Maja; LAVERDIÈRE, Caroline; SINNETT, Daniel; LEVY, Emile; MARCIL, Valérie; LEFEBRE, Geneviève. A Bayesian multivariate latent t-regression model for assessing the association between corticosteroid and cranial radiation exposures and cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study. **BMC Medical Research Methodology**, v. 19, n. 1, maio, 2019.

GODINHO, Filipa. **Efeitos a médio/ longo prazo da doença oncológica na infância e adolescência**. 2010. Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina- Universidade do Porto, Porto, 2010.

GROOT-LOONEN, Jaqueline; OTTEN, Barto; VAN'T HOF, Martin; LIPPENS, Robert; STOELINGA, Gerard. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. **Medical and Pediatric Oncology**, v. 27, n. 2, p. 92-97, agosto, 1996.

HUNGER, Stephen; MULLIGHAN, Charles. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **New England Journal of Medicine**, v.373, n.16, p.1541–1552, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional do Câncer**, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 20 agosto 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Tipos de câncer- leucemia. **Instituto Nacional do Câncer**, mar, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>. Acesso em: 20 agosto 2020.

KOURTI, Maria; TRAGIANNIDIS, Athanassios; MAKEDOU, Areti; PAPAGEORGIOU, Theodotis; ROUSSO, Israel; ATHANASSIADOU, Fani. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 27. n. 9, p. 499-501, setembro, 2005.

LINDEMULDER, Susan; STORK, Linda; BOSTROM, Bruce; LU, Xiaomin; DEVIDAS, Meenakshi; HUNGER, Stephen; NEGLIA, Joseph; KADAN-LOTTICK, Nina. Survivors of standard risk acute lymphoblastic leukemia do not have increased risk for overweight and obesity compared to non-cancer peers: a report from the Children's Oncology Group. **Pediatric Blood e Cancer**, v. 62, n. 6, p. 1035-1041, junho, 2015.

LOPES, Luiz; CAMARGO, Beatriz; BIANCHI, Alois. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, vol.46, n.3, São Paulo, 2000.

MARRIOTT, Christopher; BEAUMONT, Lesley; FARNCOMBE, Troy; CRANSTON, Amy; ATHALE, Uma; YAKEMCHUK, Valerie; WEBBER, Colin; BARR, Ronald. Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity. **Cancer**, v. 124, n. 6, p. 1225-1231, março, 2018.

NANDAGOPAL, Radha; LAVERDIÈRE, Caroline; MULROONEY, Daniel; HUDSON, Melissa; MEACHAM, Lillian. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. **Hormone Research in Paediatrics**, Arcadia, 69 (2), 65–74, 2007.

OEFFINGER, Kevin; MERTENS, Ann; SKLAR, Charles; YASUI, Yutaka; FEARS, Thomas; VIK, Marilyn; INSKIP, Peter; ROBISON, Leslie. Obesity in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, n. 7, p. 1359-1365, abril, 2003.

ONCOGUIA. Exames para Diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). **Oncoguia**, dez., 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/exames-para-diagnostico-da-leucemia-linfoide-aguda-lla/1150/317/>. Acesso: 20 agosto 2020a.

ONCOGUIA. Tratamento Típico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). **Oncoguia**, dez., 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-tipico-da-leucemia-linfoide-aguda-lla/7861/318/>. Acesso em: 20 agosto 2020b.

ONCOGUIA. Taxa de Sobrevida da Leucemia em Crianças. **Oncoguia**, jan., 2021. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/taxa-de-sobrevida-da-leucemia-em-criancas/10743/602/>. Acesso em: 20 agosto 2021.

OPAS. Folha informativa – Câncer. **OPAS**, set., 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094. Acesso em: 20 junho 2020.

PUI, Ching-Hon; EVANS, William. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 2, p. 166–178, 2006.

REILLY, John; VENTHAM, Jonathan; AITCHISON, Tom; WALLACE, Hamish; GIBSON, Brenda. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 24, n. 11, p. 1537-1541, novembro, 2000.

REILLY, John; KELLY, Alison; NESS, Pamala; DOROSTY, Ahmad; WALLACE, Hamish; GIBSON, Brenda; EMMETT, Pauline. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2775-2778, junho, 2001.

SHAPIRO, Charles. Cancer Survivorship. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n.25, p. 2438–2450, 2018.

SIVIERO-MIACHON, Adriana; SPINOLA-CASTRO, Angela; GUERRA-JUNIOR, Gil. Adiposidade em pacientes tratados por câncer na infância: entendendo a fisiopatologia da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 53, n. 2, p. 190-200, março, 2009.

SKLAR, Charles; MERTENS, Ann; WALTER, Andrew; MITCHELL, Deanna; NESBIT, Mark; O’LEARY, Maura; HUTCHINSON, Raymond; MEADOWS, Anna; ROBISON, Leslie. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. **Medical and Pediatric Oncology**, v. 35, n. 2, p. 91-95. ago. 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. A obesidade é uma doença. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, jan., 2020. Disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/imprensa/releases/736-a-obesidade-e-uma-doenca>. Acesso em: 15 junho 2021.

SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca; LAVERSANNE, Mathieu; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin; BRAY, Freddie. Global Cancer

Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal of clinicians**, v. 71, ed. 3, p. 191-280, maio/junho 2021.

SZYMON, Skoczen; BIK-MULTANOWSKI, Miroslaw; BALWIERZ, Walentyna; PIETRZYK, Jacek; SURMIAK, Marcin; STROJNY, Wojciech; GALICKA-LATALA, Danuta; GOZDZIK, Jolanta. Homozygosity for the rs9939609T allele of the FTO gene may have protective effect on becoming overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Genetics*, v. 90, n. 2, p. 365-368, agosto, 2011.

TEIXEIRA, Julia; MAIA-LEMOS, Priscila; CYPRIANO, Mônica; PISANI, Luciana. A influência do tratamento antineoplásico sobre o peso de sobreviventes do câncer na infância. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 6, p. 559-66, novembro/dezembro, 2016.

TONOREZOS, Emily; VEGA, Gloria; SKLAR, Charles; CHOU, Joanne; MOSKOWITZ, Chaya; MO, Qianxing; TIMOTHY, Church; ROSS, Robert; JANISZEWSKI, Peter; OEFFINGER, Kevin. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. **Pediatric Blood e Cancer**, v. 58, n. 1, p. 31-36, janeiro, 2012.

TOUYZ, Lauren; COHEN, Jennifer; NEVILLE, Kristen; WAKEFIELD, Claire; GARNETT, Sarah; MALLITT, Kylie-Ann; GRECH, Allison; COHN, Richard. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. **Pediatric Blood e Cancer**, v. 64, n. 4, abril, 2017.

TRIMIS, Georgios; MOSCHOVI, Maria; PAPASSOTIRIOU, Ioannis; CHROUSOS, George; TZORTZATOU-STATHOPOULOU, Fotini. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 29, n. 5, p. 309-314, maio, 2007.

VAN DONGEN-MELMAN, Jeanette; HOKKEN-KOELEGA, Anita; HAHLEN, Katrin; DE GROOT, Astrid; TROMP, C; EGELER, Roel. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Pediatric Research**, v. 38, n. 1, p. 86-90, julho, 1995.

VERINGA, Susanna; BROEDER, Eliane; KASPERS, Gertjan; VEENING, Margreet. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood e Cancer**, v. 58, n. 2, p. 278-282, fevereiro, 2012.

WINKLER, Megan; HOCKENBERRY, Marilyn; MCCARTHY, Kathy; SILVA, Susan. Trajectories of Obesity and Overweight Rates Among Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Oncology Nursing Forum**, v. 42, n. 4, p. 287-93, julho, 2015.

ZHANG, Fang; MAE, Angie; KELLY, Michael; MUST, Aviva; MACPHERSON, Cathy; ROBERTS, Susan; SALTZMAN, Edward; PARSONS, Susan. Predictors of

being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatric Blood & Cancer**, v. 61, ed. 7, p. 1149-1336, julho, 2014.

ANEXOS

Quadro 1 - Características dos Estudos

| Título/ Autor | Delineamento/ Amostra | Exposição à CRT | Tempo de follow-up | Objetivo | Resultados |
|---|------------------------------------|------------------------|---------------------------|--|---|
| Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia./ Browne <i>et al.</i> , 2018 | Coorte/ 372 | Não | 5 anos | Analisar as mudanças IMC, altura e escore Z de peso no momento do diagnóstico até 5 anos sem terapia. | Sobrepeso e obesidade aumentaram entre o período do diagnóstico ao final da terapia e no período sem terapia. O escore-Z de estatura diminuiu durante a terapia, e melhorou após a sua conclusão. |
| Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity./ Marriott <i>et al.</i> , 2017 | Estudo transversal /75 | Sim | > 10 anos | Analisar a massa gorda, massa livre de gordura e conteúdo mineral ósseo de todo o corpo, bem como a qualidade de vida relacionada à saúde. | Não houve diferenças estatisticamente significativas na composição corporal e nos percentis de estatura entre os sobreviventes que foram irradiados e os que não foram. |
| Trajectories of Obesity and Overweight Rates Among Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia./ Winkler <i>et al.</i> , 2015 | Estudo longitudinal descritivo /62 | Não | 8 anos | Descrever as trajetórias das taxas de obesidade / sobrepeso por faixa etária entre sobreviventes de LLA, desde o diagnóstico até vários anos após a terapia. | Houve um aumento da taxa de sobrepeso e obesidade entre crianças na idade pré-escolar e escolar e manutenção da taxa de sobrepeso e obesidade entre os adolescentes. |

| | | | | | |
|--|----------------------------------|------------|-------------------|--|---|
| <p>Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia./ Bang <i>et al.</i>, 2012</p> | <p>Coorte/ 107</p> | <p>Não</p> | <p>> 1 ano</p> | <p>Avaliar as alterações em 3 parâmetros: glicose sanguínea aleatória, IMC e escore-Z para IMC, em crianças com LLA durante a quimioterapia e após o término do tratamento.</p> | <p>Não houve diferença nos escores-Z de IMC do diagnóstico aos 12 meses seguintes. Para glicose aleatória, foram encontrados níveis significativamente mais baixos 12 meses pós-tratamento em comparação ao diagnóstico inicial ($P < 0,001$) e antes da manutenção ($P < 0,001$). O escore-Z de IMC foi significativamente maior antes da manutenção do que no diagnóstico ($P < 0,001$), mas diminuiu significativamente no final do tratamento ($P < 0,001$) e permaneceu baixo em 6 meses ($P < 0,001$) e 12 meses ($P < 0,001$) pós tratamento. Resultados semelhantes foram obtidos na análise de subcoortes baseados em grupos de risco.</p> |
| <p>Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy./ Touyz <i>et al.</i>, 2017</p> | <p>Estudo retrospectivo/ 184</p> | <p>Não</p> | <p>7 anos</p> | <p>Investigar o impacto de um protocolo de tratamento contemporâneo que omitiu a CRT profilática e glicocorticóides da fase de manutenção no IMC longitudinal, altura e escores z de peso em crianças com LLA.</p> | <p>Em relação ao diagnóstico, houve um aumento significativo no escore-Z de IMC médio durante a reindução com dexametasona ($P < 0,001$) e persistiu durante as fases de intensificação ($P < 0,001$) e manutenção ($P < 0,001$), e até 7 anos após o diagnóstico ($P = 0,002$), os escores-Z de estatura diminuíram ($P < 0,001$), enquanto os escores-Z de peso flutuaram durante o tratamento e diminuíram depois ($P = 0,007$). Escore-Z de IMC mais alto no diagnóstico foi associado a uma idade mais jovem, sexo masculino e menor status socioeconômico</p> |

| | | | | | |
|---|--------------------------|------------|---------------|--|--|
| | | | | | (P <0,001). |
| Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia./ Veringa <i>et al.</i> , 2012 | Estudo retrospectivo/ 68 | Comparação | 5,3-30,4 anos | Avaliar a pressão arterial e a composição corporal em sobreviventes de LLA na infância e comparar os dados com os valores de referência da população em geral. | Tratamento com CRT e ser do sexo feminino são fatores de risco para o desenvolvimento de um IMC mais alto. Dos sobreviventes de LLA, 22,1% eram hipertensos. A média sistólica e diastólica dos sobreviventes foram significativamente maiores em comparação com valores de referência. Com base nos valores de IMC, 38,2% dos sobreviventes foram considerados com sobrepeso / obesidade e o sexo feminino, ao contrário do sexo masculino, apresentou IMC significativamente maior (SDS médio 1,355, P <0,001) em relação aos valores de referência. Além disso, as mulheres que receberam CRT tiveram um IMC significativamente maior do que as mulheres que não receberam (P = 0,009). |

| | | | | | |
|--|-------------------|------------|-------------------|--|---|
| Survivors of standard risk acute lymphoblastic leukemia do not have increased risk for overweight and obesity compared to non-cancer peers: a report from the Children's Oncology Group./ Lindemulder <i>et al.</i> , 2015 | Coorte/ 269 | Não | 5-14 anos | Procurar determinar se os sobreviventes de LLA de risco padrão tratados sem radiação craniana aumentaram o risco de obesidade, avaliando as alterações no IMC durante e após o tratamento; | IMC no diagnóstico foi negativamente associado à mudança no IMC no acompanhamento ($P < 0,0001$). A população de estudo foi comparada com a população de referência e não foi observado risco aumentado de excesso de peso em pacientes com câncer. Nenhuma associação foi detectada entre o escore z sistólico ou diastólico e os fatores: idade no diagnóstico, IMC no diagnóstico, IMC no seguimento, sexo, raça e exposição a corticosteróides. |
| Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease./ Trimis <i>et al.</i> , 2007 | Retrospectivo/ 80 | Comparação | 6 anos | Investigar a presença de indicadores precoces da síndrome dismetabólica em jovens sobreviventes com LLA na infância. | Houve um aumento estatisticamente significativo na prevalência de obesidade ($P = 0,024$), hiperinsulinemia ($P = 0,004$) e da SM completo no grupo que recebeu CRT em comparação com o grupo sem CRT. |
| Obesity and metabolic syndrome in adolescent survivors of standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia./ Aldhafiri <i>et al.</i> , 2012 | Transversal/ 56 | Não | média de 6,2 anos | Estimar a prevalência de peso não saudável e síndrome metabólica entre os sobreviventes sauditas de LLA de risco padrão. | De acordo com a população jovem saudita, o excesso de peso não é um problema específico dos sobreviventes de LLA. |
| Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation./ | Coorte/ 126 | Comparação | média de 12 anos | Avaliar as mudanças no IMC em uma coorte de sobreviventes de LLA, todos os quais foram acompanhados até a conclusão do crescimento linear. | Neste estudo, a CRT foi a única variável a se correlacionar com uma mudança consistente no SDS de IMC. |

| | | | | | |
|---|---------------------|------------|-----------------------|--|--|
| Sklar <i>et al.</i> , 2000 | | | | | |
| Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia./ Tonorezos <i>et al.</i> , 2012 | Transversal/ 116 | Comparação | média de 17,5 anos | Avaliar as relações entre adipocinas (leptina e adiponectina), CRT e medidas de gordura corporal e determinar correlações de resistência à insulina, por gênero. | O IMC, a MG total e a porcentagem de gordura corporal total foram maiores entre as mulheres, enquanto a MM total foi menor (P <0,01 para todas as comparações). A leptina por quilograma de massa gorda e a relação leptina:adiponectina também foram maiores para mulheres (P <0,01). O IMC médio foi de 31,7 kg/m ² entre as mulheres que receberam CRT, enquanto que para as mulheres que não receberam o IMC foi de 26,7 kg/m ² (P = 0,01). Além disso, a resistência à insulina estava quase uniformemente presente, independentemente do sexo ou variáveis de tratamento, e foi encontrada em indivíduos não obesos e sem excesso de peso. |

| | | | | | |
|---|----------------------------------|------------|----------------------|---|--|
| Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment./ Dalton <i>et al.</i> , 2003 | Longitudinal/ 618 | Comparação | média de 6,1 anos | Avaliar os efeitos de longo prazo do tratamento sobre a altura e o peso em crianças com LLA tratadas com uma das seguintes três terapias diferentes do SNC: terapia intratecal isolada, terapia intratecal com radiação craniana convencional ou terapia intratecal com radiação duas vezes ao dia. | Quatrocentos e setenta e quatro pacientes, incluídos na análise de altura, experimentaram uma diminuição da altura em relação aos gráficos de crescimento populacional, mas as crianças de 0 a 4 anos com características de alto risco no diagnóstico foram o grupo mais afetado. O protocolo de tratamento, o sexo e tipo de tratamento do SNC não foram significativamente associados às mudanças nos escores-Z ao longo do tempo. Os escores-Z de IMC começaram a aumentar após o diagnóstico. |
| Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood./ Van Dongen-Melman <i>et al.</i> , 1995 | Estudo restrospectivo/ 113 | Comparação | 10 anos | Investigar os efeitos iniciais e tardios do tratamento para a LLA sobre o peso dos sobreviventes. | Não houve diferença estatística significativa no SDS de IMC médio ao final do tratamento ou 4 anos depois entre os seis protocolos de tratamento utilizados. Não houve diferença na média do SDS de IMC entre meninos e meninas no diagnóstico, cessação de tratamento e 4 anos depois, bem como a idade no diagnóstico. |
| Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia./ Reilly <i>et al.</i> , 2000 | Longitudinal/ 98 | Não | 3 anos | Testar se o ganho de peso excessivo em pacientes tratados para LLA na infância era previsível com base nas características dos pacientes no momento do diagnóstico. | As alterações de SDS de IMC foram significativamente influenciadas por: SDS de IMC no diagnóstico e idade no diagnóstico (inversamente relacionados $P < 0,01$). |

| | | | | | |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------------|--|--|
| <p>Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia./ Reilly <i>et al.</i>, 2001</p> | <p>Prospectivo/ 68</p> | <p>Não</p> | <p>30 meses</p> | <p>Testar se crianças tratadas para LLA apresentam rebote de adiposidade prematura.</p> | <p>O RA ocorreu aos 3 anos (37 meses) de idade em 4,5% das crianças saudáveis, aumentando para 21,2% aos 49 meses. O RA ocorreu aos 3 anos de idade em 42,6% das crianças tratadas para LLA e em 80,9% aos 4 anos de idade. Houve diferenças altamente significativas no tempo de RA entre os pacientes tratados para LLA e o grupo de comparação.</p> |
| <p>Homozygosity for the rs9939609T allele of the FTO gene may have protective effect on becoming overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia./ Szymon <i>et al.</i>, 2011</p> | <p>Coorte/ 191</p> | <p>Comparação</p> | <p>média de 10 anos</p> | <p>Estudar a influência do polimorfismo rs9939609 T> A do gene FTO sobre o sobrepeso em sobreviventes de LLA.</p> | <p>Nenhuma correlação do polimorfismo do gene FTO rs9939609T> A e sobrepeso antes do tratamento de LLA foi encontrada na coorte do estudo. Na análise não houve correlação significativa entre a variante FTO, intensidade do tratamento e excesso de peso após o tratamento com LLA. Foi encontrada uma associação negativa do alelo 9939609T do gene FTO e sobrepeso em sobreviventes de LLA que receberam CRT.</p> |

| | | | | | |
|---|-------------------------------|------------|------------------------|---|---|
| <p>Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia./ Davies <i>et al.</i>, 1995</p> | <p>Retrospectivo/ 142</p> | <p>Sim</p> | <p>< 5 anos</p> | <p>Estudar a altura final, proporções corporais, crescimento puberal e IMC em sobreviventes de LLA e compará-las entre os grupos (estratificados por sexo e dose de CRT).</p> | <p>Aumento significativo do SDS de IMC entre o diagnóstico e a altura final nos grupos no geral, sendo maior nos grupos que receberam maiores 24Gy, embora essa diferença tenha sido significativa apenas nas mulheres (P =0,05). Já o PVA em meninas ocorreu significativamente mais cedo do que normal em ambos os grupos de dose (P <0,001 para ambos os grupos de dose). Em meninos, o PVA foi significativamente reduzido em ambos os grupos de dose quando comparado com a média da população.</p> |
| <p>Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index./ Craig <i>et al.</i>, 1999</p> | <p>Tranversal/ 298</p> | <p>Sim</p> | <p>4,7 - 13,4 anos</p> | <p>Investigar a relação entre a CRT recebida durante o tratamento para leucemia infantil e obesidade na altura final.</p> | <p>As meninas que receberam radiação de 18-20 Gy aumentaram significativamente os escores-Z de IMC na altura final. Já as meninas tratadas com irradiação de 22-24 Gy apresentaram escores-Z de IMC dentro da faixa normal no final do tratamento. Em pacientes não irradiados, houve um aumento significativo nos escores-Z de IMC em ambos os sexos apenas durante o tempo de tratamento.</p> |

| | | | | | |
|--|------------------------------|------------|---------------|--|---|
| <p>Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation./ Breene <i>et al.</i>, 2011</p> | <p>Retrospectivo/ 77</p> | <p>Não</p> | <p>3 anos</p> | <p>Os SDS do índice de altura, peso e massa corporal foram registrados no momento do diagnóstico e anualmente até 3 anos após o final do tratamento.</p> | <p>As mulheres mostraram aumento da média do SDS de peso em todos os pontos de tempo de 1 ano até 3 anos. Mais pacientes estavam com sobrepeso ou obesos em 3 anos do que no diagnóstico (25 de 53 (47,2%) vs 23 de 77 (29,9%), respectivamente; $P = 0,01$). O SDS de altura do grupo inteiro foi menor em 1 ano de tratamento até 2 anos, enquanto o SDS de peso e o de IMC permaneceram maiores até 3 anos. No sexo feminino, o SDS de altura foi menor até final do tratamento, mas o SDS de peso e IMC mais alto persistiram até 3 anos. No sexo masculino, o SDS de altura foi menor no final do tratamento e nos 2 anos após. As diferenças no SDS de IMC foram resolvidas em 2 anos. Pelos critérios da OMS, mais pacientes estavam com sobrepeso ou obesos em 3 anos do que no diagnóstico ($P = 0,01$).</p> |
|--|------------------------------|------------|---------------|--|---|

| | | | | | |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|--|--|
| <p>Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity?/ Brennan <i>et al.</i>, 1999</p> | <p>Coorte/ 32</p> | <p>Sim</p> | <p>média de 16 anos</p> | <p>Avaliar a massa gorda, a massa corporal magra e a leptina sérica em sobreviventes de LLA.</p> | <p>O IMC e a MG absoluta não foram significativamente diferentes entre os pacientes e os controles, independentemente do sexo. A porcentagem de MG, MM e MM absoluta foram significativamente diferentes entre pacientes e controles independente do gênero, a MM sendo significativamente menor no grupo de pacientes. As concentrações de leptina foram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles ($P < 0,001$), independentemente do sexo.</p> |
| <p>Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia./ Birkebaek e Calusen, 1998</p> | <p>Longitudinal/ 33</p> | <p>Comparação</p> | <p>10 - 20 anos</p> | <p>Avaliar as pontuações do desvio padrão do índice de massa corporal e altura até 20 anos após o tratamento para LLA na infância com e sem CTR.</p> | <p>A quimioterapia e a quimioterapia combinada com a CRT aumentam os SDS de IMC desde o diagnóstico até a altura final em pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda na infância. Para ambos os tratamentos, um aumento adicional nas pontuações do desvio padrão do índice de massa corporal ocorre após a altura final ter sido atingida. Quimioterapia e quimioterapia combinadas com CRT reduzem os SDS de altura durante o tratamento. A quimioterapia por si só não reduz a altura final em pacientes tratados para LLA.</p> |

| | | | | | |
|---|------------------------------|------------|------------------|---|--|
| Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia./ Groot-Loonen et al., 1996 | Longitudinal/ 92 | Comparação | 4,5 - 12 anos | Avaliar o peso para altura de pacientes tratados para LLA. | Os pacientes foram divididos em categorias de alto risco ou risco normal, os que utilizaram a dexametasona ou a prednisona e os que receberam ou não CRT. No diagnóstico, não houve diferença estatisticamente significativa no escore-Z de peso para altura entre o grupo que recebeu dexametasona do grupo que recebeu prednisona. Contudo, três meses após o início da terapia, já foi encontrada uma diferença significativa entre os escores-Z, persistindo durante todo o período de acompanhamento de 4,5 anos. Quanto ao sexo, nenhuma diferença no desenvolvimento do peso corporal foi observada entre meninos e menina. |
| Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy./ Kourti <i>et al.</i> , 2005 | Estudo Prospectivo/ 52 | Não | 37 semanas | Estudar prospectivamente a frequência de sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica em sobreviventes de LLA nos primeiros anos após a conclusão da terapia. | A frequência de obesidade não foi alta. A frequência de pacientes com SM, no estudo, foi igual a 5,76%, não diferindo significativamente da prevalência da população de adolescentes em geral (4%). Portanto, os sobreviventes de LLA, anos após a conclusão da quimioterapia, têm um risco igual de desenvolver a SM em comparação com a população em geral. |

| | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|------------------|---|--|
| <p>A Bayesian multivariate latent t-regression model for assessing the association between corticosteroid and cranial radiation exposures and cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study./ Fernandez <i>et al.</i>, 2019</p> | <p>Coorte/ 241</p> | <p>Comparação</p> | <p>15,4 anos</p> | <p>Investigar a associação entre doses cumulativas combinadas de corticosteróides e exposições à CRT, à obesidade, à resistência à insulina, à (pré-) hipertensão e à dislipidemia em conjunto.</p> | <p>Nenhuma evidência foi encontrada para sugerir que altas doses de corticoesteróides levam a risco adicional de obesidade, resistência à insulina, (pré-) hipertensão e dislipidemia, além daquela induzida pela CRT. A prevalência de complicações cardiometabólicas variou de 12,0% para (pré-) hipertensão a 40,2% para dislipidemia. Baixas doses de corticoesteróides e CRT levaram a um risco de 0,15 (95% CrI: 0,00 a 0,29) para o desenvolvimento de pelo menos uma complicação cardiometabólica. A contagem de leucócitos no diagnóstico foi associada à resistência à insulina.</p> |
|--|--------------------|-------------------|------------------|---|--|

Fonte: Elaboração do próprio autor.

Legenda: CRT- Radioterapia Craniana Total; IMC- Índice de Massa Corporal; LLA- Leucemia Linfóide Aguda; MG- Massa Gordas; MM- Massa Magra; PVA- Pico de Velocidade de Altura; RA- Rebote da Adiposidade; SDS- *Standard Deviation Score*; SM- Síndrome Metabólica; SNC- Sistema Nervoso Central.