



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**EXCESSO DE PESO E FATORES ASSOCIADOS EM
SOBREVIVENTES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
TRATADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO
NORDESTE DO BRASIL**

RECIFE-PE

2015

JANINE MACIEL BARBOSA

**EXCESSO DE PESO E FATORES ASSOCIADOS EM
SOBREVIVENTES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
TRATADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO
NORDESTE DO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Poliana Coelho Cabral
Prof. Associado Depto. de Nutrição - UFPE

Coorientador: Prof^o. Natal Figueiroa
Professor da Pós-Graduação *Strictu Sensu* - IMIP

**RECIFE-PE
2015**

Catálogo na publicação
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

B238e Barbosa, Janine Maciel.
Excesso de peso e fatores associados em sobreviventes de Leucemia Linfóide aguda tratados em um centro de referência do Nordeste do Brasil / Janine Maciel Barbosa. – Recife: O autor, 2015.
163 folhas : il. ; 30 cm.

Orientadora: Poliana Coelho Cabral.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Leucemia Linfóide. 2. Sobreviventes. 3. Sobrepeso. 4. Obesidade. 5. Adolescente. 6. Criança. Fatores de risco. I. Cabral, Poliana Coelho (Orientadora). II. Título.

612.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2015-153)

JANINE MACIEL BARBOSA

**EXCESSO DE PESO E FATORES ASSOCIADOS EM
SOBREVIVENTES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
TRATADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO NORDESTE
DO BRASIL**

Tese aprovada em 20 de maio de 2015.

Banca examinadora:

Dr.^a Cristiane Pereira da Silva.
Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Dr.^a Marcella de Arruda Moreira.
Doutor em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Dr.^a Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos.
Pós-doutor em Nutrição Clínica pela Universidade do Porto.

Dr. Pedro Israel Cabral de Lira.
Doutor em Medicina pela Universidade de Londres.

Dr.^a Poliana Coelho Cabral.
Doutor em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**RECIFE-PE
2015**

*Dedico este trabalho a Deus que me
carregou em seus braços nesta
caminhada e a Djalma Júnior, amor e
companheiro de uma vida inteira.*

Agradecimentos

A **Deus**, alfa, ômega, princípio, meio e fim. A Ele sempre a glória e o louvor.

À **Nossa Senhora** por interceder por mim e pela minha família.

A meu **esposo Djalma Júnior** pelo apoio, incentivo, cuidados e colaboração imprescindíveis para realização deste e de muitos outros sonhos.

Aos meus **pais e familiares** pelas orações e compreensão nos momentos de ausência durante elaboração deste trabalho.

À querida Mestre **Prof.^a Poliana Coelho Cabral** que me ensinou como transpor cada obstáculo com fé, sabedoria, carinho e ternura próprios de uma mãe. A você querida Mestre, um caloroso obrigada.

Ao tão querido Mestre **Prof.^o José Natal Figueiroa** pela paciência e humildade com as quais sempre me recebeu nas tardes de aprendizado tão significantes para mim.

À **Dr. Francisco Pedrosa e Dra. Mecneide Mendes Lins** pela confiança e contribuições imprescindíveis na elaboração deste trabalho, e a cada membro da equipe multidisciplinar da Unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) pelo apoio diário na missão de assistir às crianças com câncer.

À **Iannê Feitosa e a Hélio Monteiro** pela gentil colaboração na obtenção dos dados.

Aos professores **Pedro Israel Cabral de Lira, Cristiane Pereira da Silva e Norma Lucena-Silva** pelas sugestões e pelo apoio durante a qualificação dos resultados preliminares deste trabalho. A colaboração de vocês foi essencial para finalização desta tese.

À parceira de doutorado, **Aninha Tito**, pela cumplicidade e partilha. Este caminho com certeza foi mais suave com seu ombro amigo.

Às amigas **Chika Walkyama e Maria da Guia Bezerra da Silva** por me mostrarem a beleza de ver a vida com os olhos da fé e a toda **equipe de nutricionistas do IMIP** pelo apoio, incentivo e torcida para a conclusão deste trabalho.

Ao **Departamento de Nutrição do IMIP**, na figura de suas coordenadoras **Edijane de Castro e Josemere Borba**, pelo incentivo e colaboração a mim dispensados para realização deste trabalho.

Às alunas de iniciação científica, **Danielle Machado Feitosa da Silva** e **Wilma Lima da Silva** por contribuírem na coleta de dados e dividirem comigo as alegrias do aprendizado de quem inicia uma trajetória acadêmica.

À equipe que compõe a **biblioteca Ana Bove do IMIP**, Jéssica Cavalcanti, Jenifer Sena, Jéssica Maria e Ana Luiza Souza, pelo auxílio na busca das referências e pelo carinho e atenção com os quais sempre me atenderam.

Aos **professores e coordenadores da Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)** pelos ensinamentos e pela competência e seriedade com que conduzem a pós-graduação.

Às secretárias da Pós-graduação em Nutrição da UFPE, **Neci Nascimento** e **Cecília Arruda** pela solicitude com a qual auxiliam os alunos deste programa.

E de forma especial, aos **pequenos com câncer** que me ensinaram e ensinam a amar a vida e a sorrir mesmo com o coração apertado em meio às adversidades.



*“É graça divina começar bem. Graça maior
persistir na caminhada. Mas graças das graças é
não desistir”.*

(Dom Hélder Câmara)



Resumo

No Brasil, os registros de câncer de base populacional mostram uma incidência de câncer infantil de 154,3 casos por milhão, dos quais as leucemias respondem pelo maior percentual. Dentre as leucemias, a leucemia linfóide aguda (LLA) corresponde a cerca de 80% dos casos e até metade do século passado era considerada uma doença fatal. Graças ao melhor conhecimento da doença, a introdução de novas drogas com protocolos terapêuticos adequados e ao melhor tratamento de suporte, tornou-se uma doença curável. Contudo, os avanços terapêuticos resultaram em um número cada vez maior de sobreviventes e de efeitos a longo prazo na saúde e na qualidade de vida desta população. O excesso de peso é um dos efeitos colaterais mais bem documentados e uma série de mecanismos etiológicos foram propostos, incluindo características relacionadas ao paciente e ao tratamento. No entanto, ainda não está claro quais os fatores associados ao excesso de peso e ao ganho de peso durante o tratamento entre pacientes tratados com protocolos terapêuticos mais modernos bem como entre aqueles tratados em regiões com recursos limitados. Desta forma, o presente estudo teve como principal objetivo analisar a frequência de excesso de peso e o incremento do índice de massa corporal-para-idade (IMC/I) durante o tratamento, assim como os fatores associados em sobreviventes de LLA tratados em centro de referência do Nordeste do Brasil. Este foi um estudo retrospectivo do tipo série de casos, com dados do diagnóstico ao *follow-up*, realizado com 210 pacientes tratados conforme o protocolo LLA–Recife–2005, entre agosto de 2005 e outubro de 2013. Dados clínicos e antropométricos foram coletados do prontuário eletrônico e o diagnóstico nutricional realizado a partir do escore Z do índice Altura-para-Idade (ZA/I) e do escore Z do IMC/I (ZIMC/I), segundo Organização Mundial de Saúde. Considerou-se baixa estatura $ZA/I < 2$ desvios-padrão e excesso de peso $ZIMC/I > 1$ desvio-padrão. O modelo de regressão logística foi construído para examinar os potenciais preditores de excesso de peso em dois pontos: (1) término do tratamento; (2) no último follow-up. Os resultados demonstraram 24,3% de excesso de peso ao diagnóstico com tendência ao aumento durante e após tratamento. Em todas as fases a média de ZIMC foi superior à referência, com incremento importante na fase de indução e de manutenção. Excesso de peso no *baseline* e grupo de risco da LLA mostraram-se independentemente associados ao excesso de peso ao término, enquanto excesso de peso ao *baseline* e crescimento linear associados ao excesso de peso no *follow-up*. Houve contribuição do ZIMC/I do diagnóstico, da variação do IMC/I ($\Delta ZIMC/I$) da fase de manutenção e da $\Delta ZIMC/I$ do tratamento como um todo para a chance de excesso de peso ao término. Esses resultados levaram a concluir que houve incremento significativo na frequência de excesso de peso e no ZIMC/I durante e após tratamento ativo, com destaque na fase de manutenção. E ainda que o excesso de peso no *baseline* comportou-se como principal fator associado ao excesso de peso no término do tratamento e no *follow-up*.

Palavras-chaves: Leucemia linfóide. Sobreviventes. Sobrepeso. Obesidade. Adolescente. criança.

Abstract

In Brazil, population-based cancer registries show an incidence of childhood cancer of 154.3 cases per million, of which leukemias account for the greatest percentage. Among leukemia, acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for about 80% of cases and until half of the last century it was considered a fatal illness. Thanks to the best knowledge of the disease, the introduction of new drugs with appropriate treatment protocols and to best supportive care it has become a curable disease. However, therapeutic advances have resulted in an increasing number of survivors and of long-term effects on health and quality of life in this population. Overweight is one of the most well-documented side effects and a variety of etiological mechanisms have been proposed, including characteristics related to the patient and treatment. However, it remains unclear which factors associated with overweight and weight gain during treatment between patients treated with more modern treatment protocols as well as among those treated in areas with limited resources. Thus, this study aimed to analyze the frequency of overweight and the increase of body mass index-for-age (BMI/A) during treatment, as well as the associated factors in ALL survivors treated in center reference of Northeast Brazil. This was a retrospective case series study with data from diagnosis at the end of treatment, carried out with 210 survivors of ALL treated according to the ALL-RE-2005 protocol (LLA-Recife-2005) between August 2005 and October 2014. Clinical and anthropometric data were collected from electronic medical records and the nutritional diagnosis made from the index Z scores Height-for-age (H-Z/A) and Z score of BMI/A (BMI-Z/A), according to World Health Organization. It was considered short stature H-Z/A <1 standard deviation and excess weight BMI-Z/A > 1 standard deviation. The logistic regression model was constructed to examine the potential overweight predictors in two points: (1) completion of treatment; (2) at the last follow-up. The results showed 24.3% of overweight diagnosis with a tendency to increase during and after treatment. At all stages the average BMI-Z was higher than the reference, with a significant increase in the induction and maintenance phases. Overweight at baseline and risk group of ALL were independently associated with excess weight at the end, while overweight at baseline and linear growth associated with overweight at follow-up. There was contribution of BMI-Z/A of diagnosis, of variation in the BMI/A (Δ BMI-Z / A) of maintenance phase and of Δ BMI-Z/A treatment as a whole for the chance of being overweight at the end. These results led to conclude that there was a significant increase in the frequency of overweight and BMI-Z/A during and after active treatment, especially in the maintenance phase. And while overweight at baseline behaved like main factor associated with overweight at the end of treatment and at follow-up.

Keywords: Lymphoblastic leukemia. Survivors. Overweight. Obesity. Adolescente. child.

Lista de quadros

Quadro 1. Fatores de risco associados à leucemia.....	17
Quadro 2. Fatores clínicos e biológicos correlacionados ao prognóstico da leucemia linfóide aguda da infância.....	21
Quadro 3. Principais efeitos a longo prazo nos diferentes sistemas orgânicos.....	25
Quadro 4. Estudos publicados nos últimos 10 anos com sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.....	30
Quadro 5. Fatores de risco para excesso de peso em sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.....	37

Lista de figuras

Figura 1. Distribuição das taxas médias de incidência de leucemias (Grupo I), ajustadas por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes, por sexo, segundo o RCBP e período de referência.....	19
Figura 2. Melhora da sobrevida global da LLA.....	20
Figura 3. Interação entre fatores individuais dos pacientes e do tratamento oncológico na determinação do sobrepeso/obesidade em sobreviventes de câncer.....	38
Figura 4. Critérios de elegibilidade para composição da amostra de estudo.....	54
Figura 5. Descrição das fases do protocolo RE-LLA-2005.....	55

Artigo 1 - Overweight in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a center in Northeastern Brazil

Figure 1. Patient eligibility criteria.....	71
Figure 2. Nutritional status at baseline, end of treatment, and last follow-up visit of acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).....	88

Artigo 2 - Evolução do índice de massa corporal em crianças e adolescentes durante tratamento da leucemia linfóide aguda

Figura 1. Critérios de elegibilidade para composição da amostra do estudo.....	97
Figura 2. Frequência de excesso de peso durante tratamento entre crianças e adolescentes tratados para LLA em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).....	111

Lista de tabelas

Artigo 1 - Overweight in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a center in Northeastern Brazil

Table 1. Characteristics of acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).....	87
Table 2. Factors associated with overweight at the end of treatment of acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).....	89
Table 3. Factors associated with overweight at the last follow-up visit in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).....	90
Table 4. Logistic regression analysis.....	91

Artigo 2 - Evolução do índice de massa corporal em crianças e adolescentes durante tratamento da leucemia linfóide aguda

Tabela 1. Características de crianças e adolescentes tratados para LLA em centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).....	110
Tabela 2. Média e desvio-padrão do escore Z de IMC/I entre crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA durante tratamento em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).....	112
Tabela 3. Variação do ZIMC/I e fatores associados entre crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA durante tratamento em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).....	113
Tabela 4. Fatores associados ao excesso de peso ao término do tratamento de LLA em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCIS: *Automated Cancer Information System*
ACS: *American Cancer Society*
AICR: *American Institute for Cancer Research*
ALL: acute lymphoblastic leukemia
APPTO: Ambulatório de pacientes pós-tratamento oncológico
BMI/A: body mass index-for-age
BMI/AZ: body mass index-for-age z-score
CCSS: *Childhood Cancer Survivor Study*
CDC: Center for Disease Control
CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CNNO: Consenso Nacional de Nutrição Oncológica
COG: *Children's Oncology Group*
CRT: cranial radiotherapy
DCV: doenças cardiovasculares
DGH: Deficiências do hormônio de crescimento
DP: Desvio Padrão
EMR: *electronic medical record*
EUROCARE: *European Cancer Registry*
GCCR: *German Childhood Cancer Registry*
GH: Hormônio de crescimento
GHD: growth hormone deficiency
H/A: Height-for-Age
H/AZ: height-for-age z-score
HDL: Lipoproteína de alta densidade
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC/I: Índice de Massa Corporal para idade
IMC: Índice de Massa Corporal
IMIP: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
INCA: Instituto Nacional de Câncer

IQ: interquartile interval ou intervalo interquartilico

LLA: leucemia linfóide aguda

LLA-RE-2005 – Protocol: acute lymphoblastic leukemia protocol – Recife – 2005

LMA: leucemia mielóide aguda

LMC: leucemia mielóide crônica

NCI: *National Cancer Institute*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds Ratio

PEP: prontuário eletrônico do paciente

Protocolo LLA-RE-2005: protocolo leucemia linfóide aguda-Recife-2005

QT: Quimioterapia

RA: Rebote de Adiposidade

RCBP: Registros de Câncer de Base Populacional

REE: gasto energético de repouso

RTC: radioterapia craniana

SD: standard deviation

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

SNC: sistema nervoso central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEE: gasto de energético total

VO₂ max: consumo máximo de oxigênio

WCRF: *World Cancer Research Fund*

WHO: *World Health Organization*

ZA/I: Escore Z de Altura-para-Idade

ZIMC/I: Escore Z do índice de massa corporal-para-idade

ΔZIMC/I: Variação de escore Z do IMC

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	17
1.1.	DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA.....	17
1.2.	HIPÓTESES.....	19
1.3.	OBJETIVOS.....	19
1.3.1.	<i>Objetivo geral:</i>	19
1.3.2.	<i>Objetivos específicos:</i>	20
1.4.	ESTRUTURA DA TESE	20
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1.	LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA).....	24
2.1.1.	<i>Conceito e epidemiologia:</i>	24
2.1.2.	<i>Etiologia e fatores de risco:</i>	26
2.1.3.	<i>Epidemiologia:</i>	27
2.1.4.	<i>Tratamento:</i>	27
2.2.	EFEITOS A LONGO PRAZO DO TRATAMENTO DA LLA	31
2.3.	EXCESSO DE PESO EM SOBREVIVENTES DE LLA	35
2.3.1.	<i>Frequência:</i>	35
2.3.2.	<i>Etiologia:</i>	44
2.3.3.	Fatores relacionados ao paciente:	46
2.3.3.1.	Rebote de adiposidade precoce.....	46
2.3.3.2.	Estado nutricional ao diagnóstico:	48
2.3.4.	Fatores relacionados ao tratamento:.....	49
2.3.4.1.	Radioterapia craniana (RTC):.....	49
2.3.4.2.	Corticoterapia:	52
2.3.5.	Fatores de risco familiar.....	54
2.3.6.	Fatores relacionados ao estilo de vida:	55
2.3.6.1.	Atividade física/Gasto energético	56
2.3.6.2.	Ingestão dietética:.....	58
3	MÉTODOS.....	61
3.1.	DESENHO E LOCAL DE ESTUDO	61
3.2.	AMOSTRA: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	61
3.2.1.	Critérios de inclusão:.....	61
3.2.2.	Critérios de exclusão:	61
3.3.	PROTOCOLO TERAPÊUTICO.....	62
3.4.	MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO.....	64
3.4.1.	<i>Dados clínicos:</i>	64
3.4.2.	<i>Dados antropométricos:</i>	65
3.5.	VARIÁVEIS DO ESTUDO	66
3.5.1.	<i>Variáveis dependentes:</i>	66
3.5.2.	<i>Variáveis independentes:</i>	66
3.6.	PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS.....	68
3.6.1.	<i>Digitação e processamento dos dados:</i>	68
3.6.2.	<i>Análises estatísticas:</i>	68

3.6.2.1.	Teste de normalidade:	68
3.6.2.2.	Análise descritiva:	68
3.6.2.3.	Testes de diferença de médias para amostras independentes:	69
3.6.2.4.	Testes de diferença de médias e frequências para amostras dependentes:	69
3.6.2.5.	Testes de média para uma amostra:	69
3.6.2.6.	Teste de comparação de frequência em dois ou mais grupos	70
3.6.2.7.	Análise de regressão logística	70
3.7.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	70
4	OVERWEIGHT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SURVIVORS TREATED AT A CENTER IN NORTHEASTERN BRAZIL.....	72
5	EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DURANTE TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....	94
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
	REFERÊNCIAS	117
	APÊNDICES	129
	ANEXOS.....	133

1 APRESENTAÇÃO

1.1. Delimitação do problema

O câncer infanto juvenil é considerado um evento relativamente raro e apesar de sua incidência mundial ter se mantido estável, nas últimas duas décadas, nos Estados Unidos ocorreu um aumento de 157 (1997) para 167 (2007) casos por milhão (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011). Segundo Kaatsch (2010), em estudo com dados de diferentes centro colaboradores no mundo inteiro, a incidência variou de 122 a 160 por milhão entre crianças com menos de 15 anos de idade. No Brasil, os registros de câncer de base populacional mostram uma incidência de câncer infantil de 154,3 casos por milhão, dos quais as leucemias respondem por 18 a 41% (DE CAMARGO et al., 2010). Dentre as leucemias, a leucemia linfóide aguda (LLA) corresponde a cerca de 80% dos casos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014)

Apesar do aumento relativo na incidência, a taxa de mortalidade sofreu uma queda considerável e a sobrevida em cinco anos aumentou atualmente para 80% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). A melhora da sobrevida ocorreu graças aos avanços nos cuidados de suporte e, mais ainda, na padronização de protocolos para o tratamento da doença, levando a um aumento cada vez mais crescente de sobreviventes (PEDROSA; LINS, 2002). Estimou-se apenas nos Estado Unidos um aumento de sobreviventes de câncer de 3 milhões em 1971 para quase 12 milhões em 2007. Destes, estima-se que 328.652 são sobreviventes de câncer na infância (VALDIVIESO et al., 2012). O Brasil não dispõe de estatísticas sobre a população de sobreviventes de câncer.

Apesar do tratamento do câncer ter o objetivo de inibir o crescimento celular de forma a eliminar a neoplasia, muitas vezes sua ação não é restrita à área afetada. Assim, tanto a própria doença como os procedimentos terapêuticos utilizados no seu tratamento possuem o potencial de interferir na função de vários órgãos, podendo então causar uma série de efeitos a longo prazo na saúde do sobrevivente (NESS; GURNEY, 2007). Como

consequência, há um crescente interesse na saúde e qualidade de vida dos sobreviventes de câncer infantil, uma vez que os efeitos a longo prazo podem traduzir-se em um problema ainda maior para os serviços de saúde.

Sobreviventes de câncer infantil podem apresentar complicações a longo prazo relacionadas não apenas a condição clínica e a predisposição genética, mas, principalmente, ao tipo de tratamento ao qual foi submetido (COHEN, 2005). O tipo e a dose dos agentes quimioterápicos, além da intensidade e região corpórea de irradiação, são fatores que podem ser relacionados às manifestações clínicas tardias dos pacientes (COHEN, 2005). Os danos causados em longo prazo variam desde deficiência de crescimento e desenvolvimento, a até mesmo disfunção cognitiva, comprometimento cardiopulmonar, disfunção endócrina, insuficiência renal, disfunção gastrointestinal, sequelas musculoesqueléticas, além de maior risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias (LANDIER; BHATIA, 2008).

A obesidade é um dos efeitos colaterais do tratamento oncológico mais bem estudados, sobretudo entre os sobreviventes de LLA. Parece ser decorrente de fatores relacionados ao próprio tratamento oncológico, tais como o uso de altas doses de corticosteróides associado ao uso concomitante ou não de radioterapia craniana (SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009), a fatores de risco familiares (ROSS et al., 2004), além daqueles associados ao estilo de vida como escolhas alimentares pouco saudáveis (NATHAN et al., 2006), aumento de tempo gasto em atividades sedentárias (DE OLIVEIRA et al., 2013) e redução na prática de atividade física (GREEN et al., 2012).

A obesidade e as doenças cardiovasculares (DCV) trazem importantes implicações a longo prazo para esta população devido à sua associação com o aumento da morbidade e mortalidade, bem como consequências sociais, psicológicas e econômicas (OEFFINGER et al., 2001). Desse modo, tem sido demonstrado de maneira bastante conclusiva que os sobreviventes de LLA carregam uma alta carga de morbidade, e que a sobrevivência por cinco anos tem sido apenas o início, e não o ponto final do sucesso do tratamento oncológico, uma vez que os efeitos tardios relacionados à doença e ao tratamento causam impacto na saúde e na qualidade de vida desta população (LANDIER; BHATIA, 2008). Portanto, torna-se importante compreender as consequências clínicas a

longo prazo decorrentes da doença e do tratamento oncológico, bem como os fatores associados, pois há milhares de sobreviventes adultos jovens que estão diante dos efeitos adversos deste tratamento.

Nesse sentido, esse estudo retrospectivo tipo série de casos realizado com dados do diagnóstico ao último *follow-up*, tem o objetivo de contribuir para uma maior compreensão dos fatores associados ao excesso de peso e ao incremento do escore Z do índice de massa corporal-para-idade (ZIMC/I), entre os sobreviventes de LLA, para que assim possam ser adotadas medidas de prevenção e controle que auxiliem na melhora da qualidade de vida desta população.

1.2. Hipóteses

- O excesso de peso entre os sobreviventes de LLA encontra-se associado a fatores relacionados ao paciente (sexo, idade, estado nutricional ao diagnóstico, grupo de risco da LLA) e ao tratamento oncológico (radioterapia craniana, corticoterapia);
- O incremento em escore Z do índice de massa corporal-para-idade (ZIMC/I) entre os sobreviventes de LLA varia de acordo com a fase de tratamento oncológico e com as características dos pacientes (sexo, idade, estado nutricional ao diagnóstico, grupo de risco da LLA).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo geral:

Descrever a frequência de excesso de peso e o incremento do ZIMC/I, além de analisar os fatores associados, entre crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados em um centro de referência do Nordeste do Brasil.

1.3.2. Objetivos específicos:

- Descrever as principais características relacionadas aos pacientes e ao tratamento oncológico;
- Analisar a frequência de excesso de peso e os fatores associados;
- Analisar a evolução do escore Z do índice de massa corporal-para-idade (ZIMC/I) durante tratamento oncológico.

1.4. Estrutura da tese

A presente tese contempla três capítulos. O primeiro dos três descreve a revisão da literatura, o segundo os métodos utilizados na condução dos artigos originais e o terceiro dividido em duas sessões contempla dois artigos originais. A revisão foi conduzida por meio de busca de livros da área e artigos indexados nas principais bases de dados eletrônicos: *National Library of Medicine* (Mediline, USA), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs, Brasil), publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. De forma complementar, foram realizadas buscas a partir de referências bibliográficas dos estudos que abordaram de maneira relevante o tema. O capítulo de método aborda, de forma detalhada todos os procedimentos de coleta, tabulação e análise dos dados.

O primeiro artigo intitulado “***Overweight in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a center in Northeastern Brazil***” teve como objetivo analisar a frequência de excesso de peso e os fatores associados entre sobreviventes de LLA tratados com protocolo contemporâneo e foi enviado para publicação no periódico *Pediatrics* (**Anexo A**). O segundo artigo denomina-se “***Evolução do índice de massa corporal em crianças e adolescentes durante tratamento da leucemia linfóide aguda***” teve como objetivo avaliar a evolução do escore Z do índice de massa corporal-para-idade durante o tratamento ativo, com um protocolo contemporâneo que utiliza menor dose de radioterapia craniada e quimioterapia mais intensiva, realizado em região com recursos limitados, o qual foi submetido para publicação na *Revista de Nutrição* (**Anexo B**).

2 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer se origina do acúmulo sequencial de transformações genéticas que podem ocorrer de forma espontânea ou serem provocadas pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos) em uma única célula, que passa a se dividir descontroladamente, gerando células semelhantes, dotadas de capacidade de invadir tecidos adjacentes ou migrar para outras regiões, originando as metástases (BRASIL., 2008; BRASILEIRO FILHO; PEREIRA; GUIMARÃES, 2006). O termo câncer inclui mais de duzentos tipos conhecidos da doença e abrange tanto o sentido de tumor ou massa sólida, como também as doenças hematológicas, como os linfomas e as leucemias. Os seus fatores de risco são variados e podem ser genéticos ou endógenos, ambientais ou exógenos (BRASILEIRO FILHO; PEREIRA; GUIMARÃES, 2006).

O câncer infantil não pode ser considerado uma simples doença, mas uma gama de doenças com diferentes malignidades. Varia de acordo com o tipo histológico, localização primária do tumor, etnia, sexo e idade (BRASIL., 2008). É considerado uma doença rara e biologicamente diferente dos tumores do adulto, correspondendo entre 1 e 4% dos tumores malignos em todo o mundo, embora essa proporção varia de 0 a 5 % na Europa e 4 a 8% na África, em grande parte devido a diferenças na composição etária e expectativa de vida (PRITCHARD-JONES et al., 2013).

Apesar dos avanços no tratamento terem aumentado a taxa de sobrevivência para muitos cânceres infantis, a doença ainda é a segunda principal causa de óbito no Brasil entre crianças de 5 a 9 anos, sendo menos frequentes apenas do que as mortes por causas externas (BRASIL., 2012). O câncer infantil apresenta grande impacto na saúde pública e na qualidade de vida de crianças e adolescentes. Além de importante causa de morbimortalidade e perda de potenciais anos de vida, causam desgaste psíquico e social, e elevado custo financeiro ligado ao diagnóstico, tratamento e sequelas, que terminam por conferir um impacto profundo nos pacientes, nas famílias, na sociedade e no sistema público de saúde (BRASIL, 2008, 2009).

A sua incidência têm se mantido relativamente estável, embora nas últimas duas décadas nos Estados Unidos tenha ocorrido um aumento de 157 (1997) para 167 (2007)

casos por milhão (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011). Segundo Kaatsch (2010), em estudo com dados de diferentes centro colaboradores no mundo inteiro - *German Childhood Cancer Registry* (GCCR) (Alemanha), *Automated Cancer Information System* (ACCIS) (Europa), *European Cancer Registry* (EUROCARE) (Europa) e *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) (Estados Unidos da América -EUA) - a incidência variou de 122 a 160 por milhão entre crianças com menos de 15 anos de idade.

As informações sobre a incidência do câncer provêm dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), que são centros onde há de maneira sistemática, coleta, armazenamento e análise da ocorrência de casos novos de câncer em uma população (REIS; SANTOS; THULER, 2007). No Brasil, no final da década de 60, apareceram os primeiros RCBP como resultado de iniciativas isoladas, e desde 1980 o Instituto Nacional de Câncer (INCA) promoveu o estabelecimento destes registros em diferentes cidades. Atualmente existem 20 RCBP distribuídos nas principais cidades de todas regiões do Brasil (DE CAMARGO et al., 2010).

A primeira análise da incidência do câncer infantil baseada em dados de alguns RCBP do Brasil foram publicadas por De Camargo et al. (2010) e revelou que a incidência variou entre as diversas cidades analisadas de 94 a 226 por milhão entre as crianças e adolescentes menores de 14 anos e de 92 a 230 por milhão entre os menores de 19 anos, sendo Salvador (Bahia) e Goiânia (Goiás) as cidades com as menores e maiores incidências em ambas as faixas etárias, respectivamente. Em Recife a incidência foi de 170 por milhão. Estimou-se para o Brasil, no ano de 2014, a ocorrência de 394.450 casos novos de câncer, dentre estes 11.840 casos novos de câncer infantil. As regiões Sudeste e Nordeste apresentariam os maiores números (5.600 e 2.790, respectivamente), seguidas pelas regiões Sul (1.350), Centro-Oeste (1.280) e Norte (820) (INCA, 2014).

Os tipos de câncer que se desenvolvem em crianças e adolescentes diferem daqueles dos adultos. Enquanto a maioria dos cânceres de adultos são carcinomas, os cânceres infantis são histologicamente muito diversificados. E, por conseguinte, mais adequado classificá-los principalmente de acordo com a histologia em vez do local primário (STILLER, 2004). O esquema padrão é a Classificação Internacional do Câncer na Infância (KRAMÁROVÁ; STILLER, 1996), em que os grupos de diagnóstico são

definidos de acordo com os códigos para a morfologia, assim como para topografia, de acordo com a segunda edição da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID- O). Os 12 principais grupos são leucemias, linfomas, tumores de cérebro e da medula, tumores do sistema nervoso simpático, retinoblastoma, tumores renais, tumores do fígado, tumores ósseos, sarcomas de partes moles, tumores gonadais e de células germinativas, tumores epiteliais, e outros e as neoplasias malignas não especificadas (KRAMÁROVÁ; STILLER, 1996).

As neoplasias malignas predominantes na faixa etária entre 0 e 19 anos são as leucemias (26 %), os tumores do cérebro e do sistema nervoso central (SNC) (18 %) e os linfomas (14 %) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). Dentre as leucemias, a leucemia linfóide aguda (LLA) corresponde a cerca de 80% dos casos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Até metade do século passado era considerada uma doença fatal, contudo, graças ao melhor conhecimento da doença, a introdução de novas drogas com protocolos terapêuticos adequados e ao melhor tratamento de suporte, tornou-se uma doença curável (PEDROSA; LINS, 2002). A taxa de sobrevivência em cinco anos aumentou de menos de 10% em 1960 para 77% em 1985-1994 (RIES et al., 1999), e continuou a aumentar nas últimas décadas. Esses avanços significam que, hoje, mais de 85% das crianças e adolescentes diagnosticados com LLA estão vivos pelo menos cinco anos após o diagnóstico e muitos destes atingirão a cura (PUI et al., 2012).

2.1. Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

2.1.1. Conceito e epidemiologia:

As leucemias agudas são neoplasias caracterizadas pela proliferação ou expansão incontrolada de células hematopoiéticas que não retêm a capacidade de se diferenciarem normalmente em células maduras do sangue. São doenças originárias da expansão clonal

de uma célula progenitora hematopoiética que adquiriu alterações genéticas que lhes conferem uma vantagem proliferativa e de sobrevivência ou um prejuízo da diferenciação ou apoptose (CRISTOFANI, 2012; PUI; RELLING; DOWNING, 2004).

São classificadas em dois tipos conforme a origem da linhagem hematológica: linfóides ou mielóides, de acordo com critérios morfológicos, citoquímicos e imunofenotípicos. Em relação ao grau de maturação celular podem ser classificadas como agudas ou crônicas, de acordo com a patogenia da doença (ANJOS; ALVARES-SILVA; BORELLI, 2000). A leucemia linfóide aguda (LLA) é a denominação dada a um grupo heterogêneo de leucemias que têm em comum a morfologia celular e a presença de marcadores linfóides característicos (CRISTOFANI, 2012). Entre as leucemias da infância, 75% dos casos correspondem à LLA, 20 a 25% à leucemia mielóide aguda (LMA) e o restante, de 1 a 3%, à leucemia mielóide crônica (LMC) (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007).

A LLA na infância e adolescência apresenta uma ampla variação de incidência de natureza geográfica, temporal, étnica e muito especialmente em relação a faixa etária a qual pertence o paciente (PEREIRA, 2010). Ocorre tanto em crianças como em adultos, contudo, seu pico de incidência é entre 2 e 5 anos (INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, 2013). Embora pela incidência global seja considerada uma doença rara, a leucemia é o tipo mais comum de câncer infantil. É responsável por 30% de todos os cânceres diagnosticados em crianças e adolescentes menores de 15 anos e ocorre cerca de cinco vezes mais do que a LMA, sendo responsável por aproximadamente 78% de todos os diagnósticos de leucemia da infância (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007). Ocorre em crianças do mundo todo, mas é mais comum em países industrializados do que nos países em desenvolvimento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011).

Nos EUA, foi descrito 165,92 casos de câncer infantil por milhão, destes as leucemias corresponderam a 26,3%. A incidência da leucemia linfóide foi de 34,3 casos por milhão no sexo masculino e 27,9 casos por milhão no sexo feminino (LI et al., 2008). No Brasil, para os 20 RCBP, observou-se predomínio das leucemias com percentual mediano de 29%, variando entre 19% em Aracaju e 42,5% em Manaus. Os maiores percentuais foram obtidos dos RCBP localizados na região norte do país (acima de 39%).

A maior incidência ocorreu na faixa etária de 1 a 4 anos, com percentual mediano de 31,6% (BRASIL, 2008). Os percentuais por sexo encontram-se descritos na **Figura 1**.

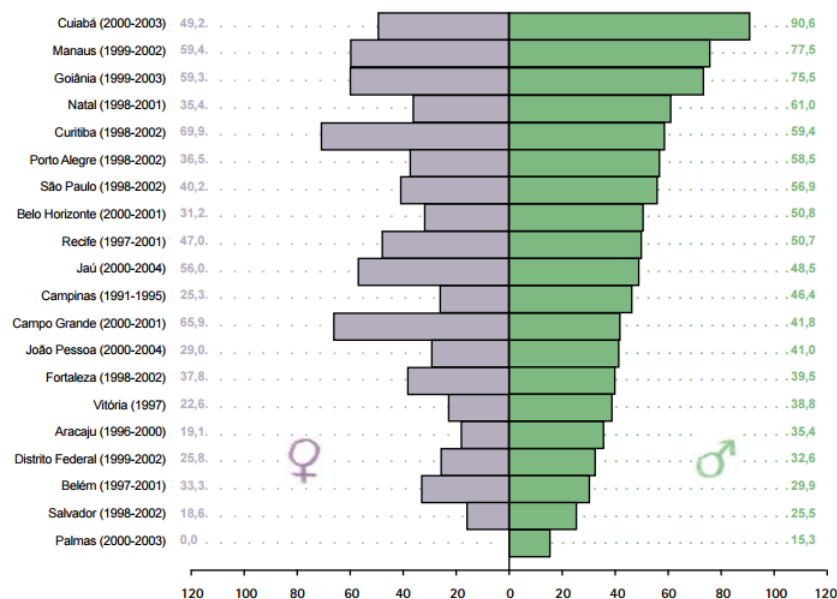


Figura 1. Distribuição das taxas médias de incidência de leucemias (Grupo I), ajustadas por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes, por sexo, segundo o RCBP e período de referência.

Fontes: Registros de Base Populacional. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação.

2.1.2. Etiologia e fatores de risco:

As leucemias da infância resultam da combinação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais. Uma sequência variável de eventos mutagênicos, ocorridos em diferentes intervalos, terminaria por desencadear a doença (CRISTOFANI, 2012). A patogênese das leucemias parece envolver alguns fatores ambientais, genéticos e

infecciosos (**Quadro 1**). Os mecanismos pelos quais essas condições induzem ao aparecimento das leucemias ainda não estão claros, mas alguns estão associados a alterações no DNA (LINS, 2004).

Quadro 1. Fatores de risco associados à leucemia.

Fatores ambientais	Fatores genéticos
• Radioterapia • Exposições nucleares • Exposição intra-uterina à radiação • Uso de drogas inibidoras da topoisomerase II • Exposição a hidrocarbonetos: Benzeno • Pesticidas • Consumo de álcool, cigarros e drogas ilícitas durante a gestação	• Anemia de Fanconi • Neurofibromatose • Ataxia-teleangectasia • Síndrome de Down • Síndrome de Bloom • Síndrome de Schwachman • Síndrome de Noonan • Síndrome de Willis e Lindahl

2.1.3. Epidemiologia:

2.1.4. Tratamento:

Uma das grandes histórias de sucesso da medicina moderna é, sem dúvida, a melhora notável na sobrevida dos pacientes com diagnóstico de LLA na infância, transformando, num período de 50 anos, uma doença fatal em uma doença com taxa de cura em torno de 80% (COLE, 2015). Esses resultados foram obtidos através do trabalho

de grupos cooperativos multicêntricos que transformaram o paradigma de tratamento, da sobrevida e da cura da LLA infantil (**Figura 2**) (COOPER; BROWN, 2015).

Esse avanço terapêutico teve início no final dos anos 40 com a identificação de agentes quimioterápicos, seguido pelo desenvolvimento de esquemas de combinação quimioterápica e terapia de manutenção entre as décadas de 50 e 60, e pela introdução de terapia preventiva dirigida ao SNC no final dessa mesma década (PEDROSA; LINS, 2002). Somado a esses avanços, a terapia dirigida para o risco de falha do tratamento e a sua intensificação para o grupo de alto risco contribuíram com 10% a 20% nos avanços obtidos nas taxas de cura desde os meados dos anos 70 até o final dos anos 80 (HOWARD; PEDROSA; RIBEIRO, 2004).

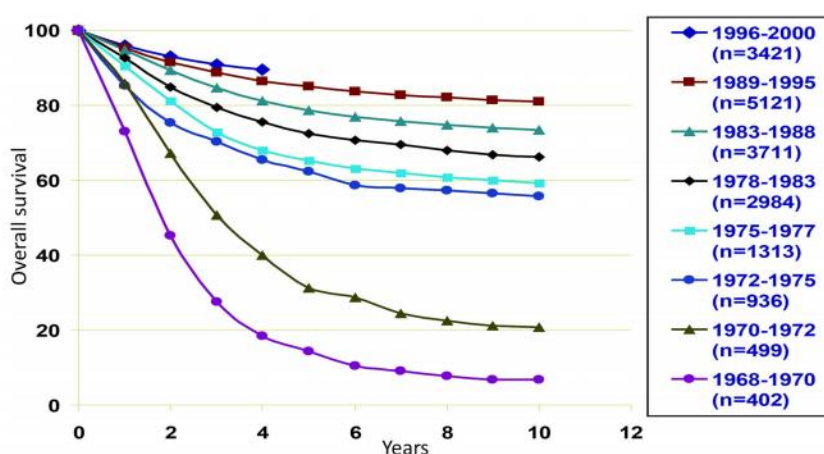


Figura 2. Melhora da sobrevida global da LLA.

Fonte: Hunger et al., 2005

O reconhecimento de determinadas características permite identificar as leucemias como de melhor ou de pior prognóstico. Com base em tais características os pacientes podem ser então classificados em grupos de risco para falha do tratamento. Aqueles com características favoráveis podem ser tratados com regimes menos tóxicos, enquanto que os regimes mais agressivos são reservados para aqueles com doença de risco elevado (**Quadro 2**) (COOPER; BROWN, 2015).

Os critérios de risco do *National Cancer Institute* (NCI, EUA) são atualmente considerados os critérios-padrão, em uma tentativa de uniformizar os vários grupos de pacientes e permitir uma análise comparativa dos vários protocolos de tratamento existentes no Mundo. São classificados como de risco básico (ou baixo risco de recaída) os pacientes com idade entre 1 e 9 anos e que apresentam uma leucometria menor que $50.000/\text{mm}^3$ ao diagnóstico. Os demais são classificados como de alto risco para recaída (CRISTOFANI, 2012; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Quadro 2. Fatores clínicos e biológicos correlacionados ao prognóstico da leucemia linfóide aguda da infância.

Fator	Favorável	Desfavorável
Idade ao diagnóstico	1 a 9 anos	< 1 ou > 9anos
Sexo	Feminino	Masculino
Leucometria inicial	Baixa (<50.000 ou <25.000/ mm^3)	Alta (> 50.000 ou > 25.000/ mm^3)
Genótipo	Hiperdiploidia (>50 cromossomos) t(12;21) ou fusão <i>TEL/AML1</i>	Hipodiploidia (<45 cromossomos) t(9;22) ou fusão <i>BCR/ABL</i> t(4;11) ou fusão <i>MLL/AF4</i>
Imunofenótipo	Comum ou pré-B	Pró-B ou T
Outros		Falha de indução ou doença residual mínima positiva. Envolvimento do sistema nervoso central Envolvimento testicular

Fonte: COOPER; BROWN, 2015; CRISTOFANI, 2012.

O tratamento da LLA é realizado com quimioterapia e varia de dois a três anos. O objetivo inicial é a remissão da doença com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008; PEDROSA; LINS, 2002). O tratamento considera a imunofenotipagem, a citogenética, a contagem inicial de glóbulos brancos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso, testículos e gânglios (HAMERSCHLAK, 2008). Embora os esquemas terapêuticos possam mudar entre os diversos centros, os protocolos modernos são constituídos de cinco fases: indução de remissão da doença, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia

no sistema nervoso central e continuação ou manutenção de remissão (PEDROSA; LINS, 2002).

A indução da remissão é o primeiro bloco de quimioterapia, com a duração de 4 a 6 semanas, cujo objetivo é induzir a remissão completa da doença. Os protocolos atuais apresentam percentuais de remissão completa superior a 95%. Na indução, geralmente são utilizadas três ou quatro drogas, dentre elas corticóide, vincristine, L-asparaginase e daunoblastina. Os corticosteróides usados geralmente são prednisona ou dexametasona, com dexametasona demonstrando melhor penetração no SNC e menor risco de recaída, mas com o aumento da incidência de toxicidade, incluindo a necrose avascular, infecção e redução no crescimento linear (COOPER; BROWN, 2015; CRISTOFANI, 2012).

A fase intensificação-consolidação se inicia quando a hematopoese é restaurada. Está indicada para erradicar as células leucêmicas residuais, creditando-se a essa fase a melhora dos resultados (CRISTOFANI, 2012; PEDROSA; LINS, 2002). Apresenta duração de aproximadamente 6 a 9 meses, que varia em duração e intensidade entre os diferentes protocolos, com aqueles pacientes com doença de alto risco recebendo regimes de consolidação mais intensivo (COOPER; BROWN, 2015; CRISTOFANI, 2012).

A manutenção é a etapa final e mais longa do tratamento da LLA infantil. Possui um regime muito menos intensivo do que a fase anterior e geralmente dura pelo menos 2 anos. A pedra angular desta fase é a terapia antimetabólito com metotrexato e mercaptopurina (COOPER; BROWN, 2015; PEDROSA; LINS, 2002). A inclusão de pulso periódicos de vincristina e corticóides durante esta fase aumenta a sobrevida de crianças de baixo risco tratadas com protocolos que não incluem uma intensificação tardia (CRISTOFANI, 2012).

A prevenção da recaída da leucemia no SNC é parte integral do tratamento curativo da LLA. A radioterapia craniana (RTC) foi a modalidade padrão para o tratamento pré-sintomático de envolvimento do SNC para todas as crianças durante os anos 70. Contudo, após a década de 90, dado o risco de toxicidade, manifestando-se principalmente como deficiência intelectual e segunda neoplasia maligna, a sua utilização foi progressivamente diminuída (COOPER; BROWN, 2015) e substituída pela quimioterapia intratecal associada a quimioterapia sistêmica mais intensiva (COLE, 2015; PEDROSA; LINS, 2002), com uso crescente de corticoterapia (IUGHETTI et al., 2012), ficando a RTC

reservada para pacientes de alto risco. A dose profilática original era de 24 Gy, foi reduzida para 18 Gy e ainda menos (12 Gy) em lactentes (VIANA; VILELA, 2008).

A utilização de agentes antileucêmicos e a melhora nos cuidados de suporte nos protocolos clínicos contemporâneos, tais como suporte hemoterápico, utilização de fatores de crescimento de neutrófilos, melhor controle da infecção e dos distúrbios metabólicos, contribuíram para melhorar a taxa de sobrevida em 5 anos da LLA infantil para mais de 85% nos países desenvolvidos (PEDROSA; LINS, 2002; PUI et al., 2012). Esses avanços no tratamento significam que para cada dez crianças com diagnóstico de LLA, mais de oito agora sobrevivem por cinco anos ou mais, em comparação com quase zero na década de 60 (COLE, 2015; PUI et al., 2012).

Contudo, apesar do tratamento do câncer ter o objetivo de inibir o crescimento celular de forma a eliminar a neoplasia, muitas vezes sua ação não é restrita à área afetada. Assim, tanto a própria doença como os procedimentos terapêuticos utilizados no seu tratamento possuem o potencial de interferir na função de vários órgãos, podendo então causar uma série de efeitos a longo prazo na saúde do sobrevivente (NESS; GURNEY, 2007).

Atualmente cerca de 12 milhões de sobreviventes de câncer estão vivos nos Estados Unidos, destes pelo menos 328 mil foram diagnosticados com menos de 21 anos de idade (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013). Para o ano de 2010, estimou-se que um em cada 570 adultos seria um sobrevivente de câncer infantil (WHELAN et al., 2010). Como consequência, há um crescente interesse na saúde e qualidade de vida destes sobreviventes, pois os efeitos a longo prazo podem traduzir-se em um problema ainda maior para os serviços de saúde.

2.2. Efeitos a longo prazo do tratamento da LLA

Entre as décadas de 40 e 50 todas as crianças portadoras de leucemia infantil faleciam (COLE, 2015). Na época, o objetivo do tratamento era alcançar a cura a qualquer preço. A maioria dos efeitos tardios não eram conhecidos, pois o período de observação

pós tratamento era pequeno e parte destes efeitos não eram ainda encontrados ou descritos na literatura (LOPES; CAMARGO; BIANCHI, 2000). Atualmente sabe-se que muitos sobreviventes irão desenvolver a longo prazo problemas físicos ou psicossociais crônicos, com impacto importante sobre a saúde e a qualidade de vida, relacionados não apenas com o tratamento mas também a características individuais do hospedeiro (BHATIA, 2005).

O *Childhood Cancer Survivor Study*, estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, analisou a saúde de adultos que receberam diagnóstico de câncer infantil entre 1970 e 1986, e descreveu que entre os 10.397 sobreviventes analisados, 62,3% tinham pelo menos uma doença crônica e 27,5% tinham uma doença grave. Após 30 anos do diagnóstico de câncer, a incidência cumulativa de uma doença crônica atingiu 73,4%, com uma incidência cumulativa de 42,4% para condição grave ou incapacitante ou morte devido a uma condição crônica com risco de vida (OEFFINGER et al., 2006).

Apesar das causas dos efeitos tardios do câncer infantil serem multifatoriais e incluírem fatores relacionados ao diagnóstico do tumor primário, predisposição genética, condições pré-mórbidas, comportamentos de saúde e fatores demográficos (idade, sexo e raça), ainda é o tratamento oncológico (cirurgia, radioterapia, quimioterapia) que muitas vezes é o contribuinte mais significativo (ARMSTRONG; STOVALL; ROBISON, 2010).

A radioterapia tem sido um elemento essencial do tratamento do câncer infantil, resultando em melhorias na sobrevivência de algumas das neoplasias mais comuns, incluindo a LLA infantil (irradiação craniana profilática). No entanto, tem sido associada com o risco de efeitos adversos de longo prazo (NATHAN; WASILEWSKI-MASKER; JANZEN, 2009). O *Childhood Cancer Survivor Study*, em coorte retrospectiva com mais de 14.000 sobreviventes de câncer infantil diagnosticados entre 1970 e 1986, evidenciou que a radioterapia tem sido associado com aumento do risco de mortalidade tardia, no desenvolvimento da segunda neoplasia, obesidade e disfunção pulmonar, cardíaca e da tireóide, bem como um aumento do risco global para condições crônicas de saúde (ARMSTRONG; STOVALL; ROBISON, 2010).

Os efeitos tardios do tratamento podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, dependendo do tipo de tratamento utilizado e da idade da criança ao ser

exposta ao tratamento (LOPES; CAMARGO; BIANCHI, 2000). Há um largo espectro de efeitos a longo prazo conhecidos entre os sobreviventes de LLA. Os distúrbios no crescimento físico são um dos mais comumente relatados, seguido por disfunção neurocognitivas, dificuldades emocionais, alterações neuroendócrinas, cardíacas, hipertensão, osteoporose ou osteopenia, fraturas, capacidade reprodutiva prejudicada e segunda neoplasias (BHATIA, 2003; HADDY; MOSHER; REAMAN, 2009). O **quadro 3** descreve os principais efeitos a longo prazo do tratamento do câncer infantil de forma geral.

Quadro 3. Principais efeitos a longo prazo do tratamento do câncer infantil nos diferentes sistemas orgânicos.

ÓRGÃO/ TECIDO	EFEITOS
Todos os tecidos	Neoplasia secundária
Ossos e articulações	Osteoporose/Necrose avascular/Diminuição do crescimento Lordose/Baixa estatura/Deformidades Dor crônica/Escoliose
Músculos e Tecidos Moles	Fibrose/Escoliose/Lordose Baixa estatura/Deformidades/Dor crônica
Dentes e Glândulas salivares	Dentição anormal/Xerostomia Cáries dentárias
Cérebro	Alterações cognitivas/Alterações de comportamento Leucoencefalopatia/Problemas motores Tonturas/Paralisia dos nervos cranianos
Olhos	Cataratas/Retinopatia Xeroftalmia/ Queratoconjuntivite Sensibilidade à luz
Ouvidos	Fibrose/Cicatriz do pavilhão auricular Lesão do ouvido médio (equilíbrio) Perda auditiva
Coração e vasos sanguíneos	Doença coronária/Enfarte agudo do miocárdio Pericardite constritiva/Alterações valvulares Arritmias/Cardiomiopatia/Insuficiência cardíaca
Pulmão	Fibrose/Inflamação Alterações na ventilação-perfusão
Aparelho gastrointestinal	Diarreia crônica/Malabsorção Aderências/Hepatite Fibrose hepática/Cirroze hepática

Rins e bexiga	Redução da filtração glomerular Fibrose da bexiga
Glândulas endócrinas	Disfunção(hipófise, tireóide, testículos/ovários)
Medula óssea	Mielodisplasia Leucemia mielóide aguda

Fonte: HEATH, 2005.

Dentre as sequelas do tratamento do câncer infantil destaca-se o maior risco de desenvolver DCV. A radiação e a quimioterapia induzem a danos vasculares que são responsáveis pela maior parte do aumento do risco das DCV nas primeiras décadas após o tratamento do câncer, embora anormalidades endócrinas e metabólicas possam ser responsáveis por uma parcela maior desse aumento do risco com o aumento da sobrevivência (DAHER; YEH, 2008; LANDY et al., 2012; TRACHTENBERG et al., 2011). As antraciclinas, mesmo depois de três décadas, continuam a desempenhar um papel importante no tratamento de uma ampla variedade de tumores hematológicos e sólidos. Porém, já se encontra bem estabelecido que a cardiotoxicidade das antraciclinas possuem um efeito relacionado com a dose cumulativa (SHAKIR, 2009).

Os componentes da síndrome metabólica (SM), obesidade e hipertensão, são particularmente bem documentados entre os sobreviventes de LLA (KARAKAYA et al., 2013; OUDIN et al., 2011). Esta síndrome é definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005), e é responsável por um aumento de 2 vezes nos desfechos cardiovasculares e um aumento de 1,5 vezes em todas as causas de mortalidade (MOTTILLO et al., 2010).

A obesidade e as DCV trazem importantes implicações em longo prazo para esta população devido à sua associação com o aumento da morbidade e mortalidade, bem como consequências sociais, psicológicas e econômicas (OEFFINGER et al., 2001). A adoção de uma dieta saudável associada a padrões de atividade física adequados pode diminuir o risco de ganho de peso e o risco subsequente de complicações cardiovasculares após o tratamento do câncer (ROCK et al., 2012). Contudo, o estilo de vida de adultos sobreviventes de LLA parece não está adequado com as recomendações que podem

favorecer o menor risco de obesidade ou de DCV (FLORIN et al., 2007; ROBIEN et al., 2008), fazendo desta uma população de risco.

2.3. Excesso de peso em sobreviventes de LLA

Segundo o *World Cancer Research Fund* (WCRF), o *American Institute for Cancer Research* (AICR) (WORLD CANCER RESEARCH FUND/ AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH., 2007) e o INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER et al., 2011), são considerados sobreviventes de câncer todas as pessoas que estão vivendo com um diagnóstico de câncer, incluindo aquelas que se recuperaram da doença. A partir do diagnóstico, pode-se dividir o curso da doença em quatro fases: (1) fase de tratamento ativo; (2) fase de recuperação; (3) fase de manutenção da saúde, em que o objetivo é a prevenção de recorrência da doença, segundo tumor primário e outras doenças preveníveis; e (4) fase de doença avançada, quando há evolução do câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER et al., 2011).

Na literatura nacional e internacional consultada para elaboração da presente revisão de literatura, o termo sobrevivente, no inglês *survivor*, foi utilizado para aqueles pacientes livres da doença, após tratamento e recuperação, em fase de manutenção da saúde.

2.3.1. Frequência:

A obesidade é um dos efeitos a longo prazo mais bem documentados, tendo como um dos estudos pioneiros o realizado por Zee e Chen (1986) no *St. Jude Research Hospital* (Memphis, TN, USA) com 414 sobreviventes de LLA. Neste estudo, a distribuição do IMC, em comparação população de referência de mesma idade e sexo, foi

desviada para magreza no momento do diagnóstico, atingiu níveis normais até o final do tratamento, e foi maior do que o normal um ano pós-tratamento. No final deste período, 35% dos pacientes evidenciaram valores de IMC acima do percentil 80.

Desde então, outros estudos tem apoiado a associação entre o tratamento para LLA e a obesidade em diversos países. Contudo, grande parte dessas evidências foram obtidas em estudos com sobreviventes tratados com protocolos mais antigos. Após a década de 90, a dose de RTC foi reduzida e reservada para pacientes de alto risco, enquanto nos de baixo risco foi substituída pela quimioterapia intratecal associada a quimioterapia sistêmica mais intensiva (COLE, 2015). Apesar dessas mudanças, vários estudos ainda apontam para risco de obesidade mesmo entre os protocolos mais modernos (ESBENSHADE et al., 2011; HARPER et al., 2013; KARAKURT et al., 2012; LOVE et al., 2011; WITHYCOMBE et al., 2009; ZHANG; RODDAY; KELLY, 2014).

Apesar de uma série de mecanismos etiológicos terem sido propostos, incluindo características relacionadas ao paciente e ao tratamento (ZHANG et al., 2014a), ainda não está claro quais os fatores associados ao excesso de peso entre os pacientes tratados com protocolos mais modernos baseado em quimioterapia multi-agente e menos radioterapia craniana.

No **quadro 4** encontram-se sumarizados os principais estudos realizados em diversos países com sobreviventes de LLA publicados nos últimos 10 anos, muitos realizados com amostras de um único centro de referência e outros em colaboração com vários centros. Encontram-se variações dos resultados entre os diversos estudos, atribuídas tanto ao tamanho amostral e diversidade de protocolos antineoplásico utilizados como a definição dos pontos de corte para sobrepeso/obesidade e a curva de referência adotada.

O excesso de peso é um problema crescente entre crianças e adolescentes saudáveis no mundo todo (DE OLIVEIRA et al., 2004; PÉREZ RODRIGO, 2013), tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, e está relacionada com uma alta taxa de morbidade e mortalidade (DE OLIVEIRA et al., 2004). Portanto, a preocupação com a obesidade entre as crianças saudáveis, assim como entre os sobreviventes de LLA, resulta da sua associação com uma gama de problemas de saúde antes observadas somente em adultos que incluem hipertensão, sintomas iniciais de endurecimento das artérias, diabetes

tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbio do ovário policístico e distúrbios respiratórios durante o sono (DANIELS, 2006).

A tendência de sobrepeso e obesidade observada entre os sobreviventes de LLA podem se somar as tendências epidêmicas encontradas na população geral, piorando ainda mais o cenário global. Atualmente, a prevalência de excesso de peso é mais elevada nos países ocidentais e industrializados, mas ainda baixo em alguns países em desenvolvimento. As Américas e regiões orientais do Mediterrâneo apresentam as maiores prevalência de sobrepeso e obesidade (30-40%) do que a Europa (20-30%), Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e as regiões africanas (entre 10-20% no três últimos) (WANG; LIM, 2012). Segundo recente revisão sistemática com dados da distribuição do sobrepeso e obesidade infantil na América Latina, as prevalências nacionais combinadas, de acordo com os critérios de classificação da OMS (2007), variam de 19 a 37% em crianças com idade escolar e de 17 a 36% em adolescentes (RIVERA et al., 2014).

O momento no qual o excesso de peso aparece no paciente tratado para LLA ainda não está claro. A maioria dos estudos conduzidos em países desenvolvidos apontam para frequências de excesso de peso ao diagnóstico (*baseline*) semelhantes à da população geral, variando em sua maioria entre 20 e 30%. No entanto, observa-se tendência crescente na frequência de excesso de peso durante e após o tratamento para LLA. Estas frequências mostram-se superiores a 30% ao término e a 40% no período pós-tratamento (*follow-up*), quando analisados estudos publicados no mundo todo (**Quadro 4**). Estes dados sugerem, então, que a LLA ou seu tratamento, de fato, contribuem para maior frequência de excesso de peso que a esperada, e, portanto, independente de sua etiologia, pode trazer repercussões a saúde a longo prazo e precisa ser tratado.

Quadro 4. Estudos publicados nos últimos 10 anos com sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.

Estudo/ Local	Objetivo	Tipo de estudo	Ano de diagnóstico	Amostra e tratamento	Indicador, referência e ponto de corte	Resultados
BAILLARGEON et al., 2005 (EUA)	Avaliar as mudanças no índice de massa corporal (IMC) durante o tratamento.	Longitudinal Duas instituições	1993-2002	n:141 QT	IMC (CDC) Sob: p85-95 Ob: >p95	Baseline (Sob 12.8%; Ob 17.0%). O risco de ganho de peso relacionadas com a quimioterapia se aplica predominantemente a crianças que começam a terapia LLA dentro de uma faixa de peso normal.
MURPHY et al., 2006 (Reino Unido)	Determinar a composição corporal e composição das massa livre de gordura em crianças em remissão	Transversal	ND	n:29 ND	IMC (ND)	Crianças em remissão de LLA podem desenvolver excesso de gordura corporal. Para medir com precisão a composição corporal, a hidratação e densidade de massa livre de gordura deve ser tomado em consideração.
TRIMIS et al., 2007 (Grécia)	Investigar os fatores que podem estar envolvidos no desenvolvimento de síndrome metabólica.	Transversal	1991-2002	n:80 QT/RTC (18Gy)	IMC (ND) Ob: >p97 Sob: p75-97	Follow-up (Sob: 44%; Ob: 25%). Sobreviventes jovens de LLA infantil, especialmente aqueles tratados com irradiação craniana, correm o risco de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão e síndrome metabólica após a conclusão da terapia.
CHOW et al., 2007 (EUA)	Determinar a prevalência e os fatores de risco relacionados ao tratamento para obesidade e hipertensão.	Longitudinal	1993-2003	n:165 QT/RTC (18, 24Gy)	IMC (CDC) Sob: p85-95 Ob: ≥p95	Baseline (Sob: 12,7%; Ob: 10,9%); final da terapia (Sob: 17.0%; Ob: 21.2%); 5 anos após diagnóstico (Sob: 21.2%; Ob: 20.0%). Maior risco de obesidade e hipertensão vários anos após a conclusão do tratamento, com aqueles expostos a doses mais elevadas de corticosteróides em maior risco. Nenhuma associação foi encontrada com menor idade ao diagnóstico, intensidade do tratamento e RTC.
PAPADIA et al., 2007 (Brasil)	Analisar alguns dos marcadores bioquímicos mais importantes envolvidos com a obesidade	Transversal	2002-2003	n:27 QT/RTC (18 ou 24 Gy)	IMC (Cole) (ND)	Follow-up (Sob 11%; Ob 3.7%). Houve alterações nos mecanismos de regulação homeostático que controlam o peso corporal, mas que não levam à obesidade na ausência de condições ambientais favoráveis.

LLA: Leucemia linfóide aguda; ND: Não descrito; RTC: radioterapia craniana; QT: quimioterapia; Sob: sobrepeso; Ob: obesidade; IMC: índice de massa corporal; EUA: Estado Unidos da América; CDC: Centre for Disease Control; WHO: World Health Organization.

Tabela 4 - continuação. Estudos publicados nos últimos 10 anos com sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.

Estudo/ Local	Objetivo	Tipo de estudo	Ano de diagnóstico	Amostra e tratamento	Indicador, referência e ponto de corte	Resultados
RAZZOUK et al., 2007 (EUA)	Avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento sobre o IMC	Longitudinal	1979-1984	n:456 QT/RTC (18Gy)	IMC (CDC) Sob: p85-95 Ob: $\geq$ p95	Baseline (Sob/Ob: 13%). Idade <6 anos e sob/ob ao diagnóstico foram os melhores preditores de obesidade na altura final, em vez do tipo de tratamento no SNC.
ASNER et al., 2008 (França)	Avaliar a prevalência e os fatores de risco para Sob/Ob.	Longitudinal	1990-2000	n:54 QT	IMC (Cole) Sob: >p95 Ob: >p97.5	Último follow-up (Sob: 30%; Ob: 18%). Sob/Ob ao diagnóstico e IMC materno foram significativamente associados com peso no follow-up, enquanto a idade ao diagnóstico, sexo, dose cumulativa de esteróides e IMC paterno não mostraram associação.
GARMEY et al., 2008 (EUA)	Avaliar o aumento no IMC após atingir a altura final	Longitudinal	1970-1986	n:1451 QT/RTC (<20Gy; $\geq$ 20Gy)	IMC Sob25-30 kg/m ² Ob $\geq$ 30kg/m ²	A RTC está associada com uma maior taxa de aumento do IMC, particularmente entre as mulheres tratadas com RTC, durante a primeira década de vida.
GOFMAN; DUCORE, 2009 (EUA)	Avaliar os fatores de risco para ob/Sob no momento do diagnóstico.	Longitudinal	1985-2004	n:95 QT/RTC LLA/ Linfoma	IMC (CDC) (ND)	Baseline (Sob:6%; Ob: 2%); término (Sob: 20%; Ob: 12%); follow-up (Sob:16%; Ob:24%). Sob/Ob resultaram da combinação de ganho de peso e perda de altura durante o tratamento, embora peso tenha continuado a aumentar após o tratamento. Não identificou-se parâmetros relacionados com a doença associados a estes efeitos.
WITHYCOMB E et al., 2009 (EUA)	Identificar padrões de peso e determinar os fatores que influenciam.	Longitudinal Grupo cooperativo	1996-2002	n:1638 QT/RTC (18Gy)	IMC (CDC) Ob: >p95	Baseline (Ob 14%); final do tratamento (Ob 23%). Ao final do tratamento, a frequência de sob/Ob aumentou em relação ao diagnóstico. O sucesso do tratamento de maior risco para LLA infantil foi associado com a obesidade, independente da RTC.

LLA: Leucemia linfóide aguda; ND: Não descrito; RTC: radioterapia craniana; QT: quimioterapia; Sob: sobrepeso; Ob: obesidade; IMC: índice de massa corporal; EUA: Estado Unidos da América; CDC: Centre for Disease Control; WHO: World Health Organization.

Tabela 4 - continuação. Estudos publicados nos últimos 10 anos com sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.

Estudo/ Local	Objetivo	Tipo de estudo	Ano de diagnóstico	Amostra e tratamento	Indicador, referência e ponto de corte	Resultados
KARAMAN et al., 2010 (Turquia)	Avaliar os efeitos endócrinos a longo prazo da quimioterapia e da RTC sobre os níveis de obesidade e de leptina	Transversal	1975-2002	n:93 QT/RTC (12-45Gy)	IMC (Cole) (ND)	As crianças com leucemia tinham IMC significativamente mais elevado do que os controles saudáveis. Esta diferença parece estar relacionada com o efeito de radioterapia. O IMC foi significativamente diferente entre irradiado e não irradiado. Isto pode ser explicado pelo número relativamente baixo de casos.
COLLINS et al., 2010 (Canadá)	Analisar a trajetória do IMC do diagnóstico até a conclusão do tratamento	Longitudinal	1985-2004	n:162 QT/RTC	IMC (ND) Risco Sob: p85-95 Sob:>p95	Baseline (Sob/Ob: 15%); Final do tratamento (Sob/ob: 40%).Não houve associação com RTC e década de tratamento. Houve diferença estatisticamente significativa nos escores Z de IMC para aqueles que receberam a terapia de alto/baixo risco de esteróides, com esta significância diminuindo ao longo do tempo.
ESBENSHADE et al., 2011 (EUA)	Prevalência, severidade e fatores de risco para obesidade e hipertensão	Longitudinal	2000-2008	n:106 QT/RTC (Média 17,4Gy)	Z IMC (CDC) Sob:>p85 Ob:>p95	Baseline (Sob: 36%; Ob: 19%); Final de tratamento (Sob: 49%; Ob: 21%). O IMC aumentou durante a terapia de indução mas logo retornou ao valor do baseline. Na manutenção voltou a aumentar. IMC elevado dos pais foi associado com o IMC do diagnóstico. Pacientes com doença de alto risco apresentaram menores escores ZIMC, independente da exposição a RTC. Dose de corticosteróides não foram associados com o ZIMC.
LOVE et al., 2011 (Canadá)	Examinar o risco de excesso de peso e a relação entre estilo de vida atual	Transversal	2007-2008	n:102 QT/RTC	IMC (CDC) Sob p85-95 Ob ≥p95	Baseline (Sob/Ob: 22%); final do tratamento (Sob/Ob: 46%); follow-up (Sob/Ob: 35%). Muitas crianças com LLA ganham peso durante a terapia e não conseguem voltar ao peso normal após o tratamento. Dieta, atividade física e comportamento sedentário não parecem diferir entre sobreviventes com peso excessivo de peso e os normais.

LLA: Leucemia linfóide aguda; ND: Não descrito; RTC: radioterapia craniana; QT: quimioterapia; Sob: sobrepeso; Ob: obesidade; IMC: índice de massa corporal; EUA: Estado Unidos da América; CDC: Centre for Disease Control; WHO: World Health Organization.

Tabela 4 - continuação. Estudos publicados nos últimos 10 anos com sobreviventes de leucemia linfóide aguda.

Estudo/ Local	Objetivo	Tipo de estudo	Ano de diagnóstico	Amostra e tratamento	Indicador, referência e ponto de corte	Resultados
BRENE et al., 2011 (Reino Unido)	Avaliar as contribuições relativas da altura e peso para IMC em diferentes momentos.	Longitudinal	1997-2003	n:77 QT	IMC (Cole) Sob: Escore Z 1.3–2.3 Ob: >2,3	Baseline (Sob/Ob: 29,9%); 3 anos após término (Sob/Ob: 47,2%). Sobreviventes tratados sem irradiação craniana estão em risco de aumentar o IMC, que persiste no follow-up, o sexo feminino parece mais susceptível.
BANG et al., 2012 (Coreia)	Avaliar mudanças nos parâmetros (glicemia, IMC) durante a quimioterapia e após tratamento	Longitudinal	2005-2008	n:107 QT	IMC (ND) Sob>2dp Ob>3dp	Follow-up (Sob:5,7% Ob:0%). O ZIMC foi significativamente maior antes da manutenção do que ao diagnóstico, mas diminuiu significativamente no final do tratamento e permaneceu baixo em 6 meses e 12 meses após o tratamento.
ALDHAFIRI et al., 2012 (Arábia Saudita)	Avaliar a prevalência de peso não saudável e síndrome metabólica	Transversal	1994-2009	n:56 QT	IMC (OMS, 2007) Sob: p85-94 Ob: ≥p95	Follow-up (Sob:10,7%; Ob: 21,4%). Peso corporal não saudável e gordura excessiva pode ser comum entre os sobreviventes de LLA.
KARAKURT et al., 2012 (Turquia)	Realizar triagem para obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina, e investigar a relação com RT e obesidade familiar.	Longitudinal	2000-2007	n:75 QT/RTC (12-18Gy)	IMC (CDC) Sob: p85-94 Ob≥p95	Baseline (Sob/Ob: 25%); durante tratamento (Sob/Ob: 48%). Ao diagnóstico a média do percentil de IMC foi de 46,7 e a média de z-score foi de 0,09 ± 1,14-; durante o estudo, esses valores subiram.
DE OLIVEIRA et al., 2013 (Brasil)	Identificar a frequência e os fatores clínicos, laboratoriais e comportamentais associados ao excesso de peso	Transversal	Após 2005	n:30 QT/RTC (18Gy)	IMC (OMS, 2007) Sob/Ob>1dp	Baseline (Sob/Ob: 33,3%), término (Sob/Ob: 33,3%), follow-up (43,3%). Os sobreviventes analisados apresentaram risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis uma vez que apresentam frequência importante de excesso de peso, obesidade abdominal e colesterol total elevado.
ZHANG et al., 2014b (EUA)	Avaliar mudanças longitudinais no peso e	Longitudinal	1985-2010	n:83	IMC (CDC) Sob: p85-94	Baseline (Sob/Ob: 21%); final do tratamento (Sob/Ob: 21%); 5 anos após (Sob/Ob: 21%). ZIMC/I

	fatores de risco para Sob/Ob durante e após o tratamento.				Ob $\geq$ p95	elevado no diagnóstico foi associado com maior risco de sob/ob no final do tratamento. O ganho de peso durante o tratamento foi associado com sob/Ob 5 anos pós-tratamento.
--	---	--	--	--	---------------	---

LLA: Leucemia linfóide aguda; ND: Não descrito; RTC: radioterapia craniana; QT: quimioterapia; Sob: sobrepeso; Ob: obesidade; IMC: índice de massa corporal; EUA: Estado Unidos da América; CDC: Centre for Disease Control; WHO: World Health Organization.

A maioria dos estudos focam no risco de excesso de peso após o término do tratamento ou durante o *follow-up*, sendo limitados estudos que avaliem a trajetória do ganho ponderal durante o tratamento e que identifiquem a fase na qual haja maior risco. Desta forma, faltam subsídios da literatura para definir o melhor momento de intervenção. Porém, especula-se que a prevenção do ganho de peso excessivo durante tratamento ativo pode ser mais efetiva que tratar o excesso de peso no sobrevivente.

Estudo longitudinal publicado pelo *Children's Oncology Group*, com 1736 pacientes diagnosticados com LLA entre 1996 e 2002, realizado com objetivo de identificar o padrão de ganho ponderal e os fatores de risco durante o tratamento, encontrou percentuais crescentes de excesso de peso durante as fases do tratamento, sendo a manutenção a fase de maior incremento (WITHYCOMBE et al., 2009). Outros dois estudos longitudinais com amostras de um único centro de referência corroboram com esta tendência.

Esbenshade et al., (2011), em uma coorte retrospectiva com 183 pacientes diagnosticados com LLA entre 2000-2008, descreveu ao diagnóstico que 36% dos pacientes estavam acima do peso e 19% eram obesos. A mediana do ZIMC/I aumentou durante a terapia de indução, mas logo retornou ao valor do *baseline*. Contudo, voltou a aumentar nos primeiros 22 meses da terapia de manutenção. No final do tratamento, 49% estavam acima do peso e 21% eram obesos.

Zhang et al. (2014b), em uma coorte retrospectiva com 83 pacientes diagnosticados com LLA na infância entre 1985 e 2010, descreveu que a percentagem de excesso de peso duplicou no final da indução, passando de 20,5% no *baseline* para 41,0%. Posteriormente, houve uma diminuição para cerca de 25,3% na fase de consolidação, seguida de um novo aumento para 39,7% durante os primeiros 6 meses da terapia de manutenção. A análise longitudinal no ZIMC/I indicou aumento durante a indução ($\Delta=0,5$), seguida de redução na consolidação, mas voltando a aumentar durante os primeiros 6 meses de terapia de manutenção ($\Delta=0,2$).

Recente metanálise, realizada com 21 artigos referentes a 1791 sobreviventes de LLA, descreveu variação do ZIMC/I do *baseline* de -0,64 a 0,64 entre os estudos e um aumento significativo no ZIMC/I ($\Delta=0.81$) entre o diagnóstico e o final do tratamento. Quando diferentes fases foram consideradas, os autores observaram rápido ganho

ponderal durante a indução ($\Delta=0.67$) e manutenção ($\Delta=0.34$), porém este último sem significância estatística (ZHANG et al., 2015a).

Segundo Breene et al. (2011), o aumento inicial de ZIMC/I parece refletir a redução no ZA/I, enquanto o ZP/I permanece estático. Estas mudanças provavelmente ocorrem em consequência do efeito supressor da corticoterapia e da doença leucêmica *per si* sobre a velocidade de crescimento linear, com ausência de ganho ponderal inicial devido intensidade do tratamento. Subsequentemente, a elevação do ZIMC/I parece ser secundária ao ganho ponderal (BREENE et al., 2011).

Associado a esses efeitos tem-se ainda os efeitos dos corticóides sobre a composição corporal. Nas fases de indução e manutenção da maioria dos protocolos contemporâneos para tratamento da LLA os pacientes recebem doses de corticóides que podem promover retenção de sódio e fluidos, além de estimular o apetite e aumentar a ingestão alimentar, contribuindo de uma forma ou de outra para o ganho ponderal excessivo. Os corticóides administrados como parte do protocolo de tratamento LLA em ciclos de longo prazo são conhecidos por desempenhar um papel crítico na regulação do consumo, armazenamento e mobilização de energia (ZHANG et al., 2014a), conforme será abordado posteriormente.

2.3.2. Etiologia:

A obesidade entre os sobreviventes pode ser decorrente de fatores relacionados ao próprio tratamento oncológico, tais como o uso de altas doses de corticoesteróides associado ao uso concomitante ou não de radioterapia craniana que termina por ocasionar desregulação hormonal (SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009). Outrossim, estudos apontam que fatores de risco familiares (ROSS et al., 2004), além dos associados ao estilo de vida como escolhas alimentares pouco saudáveis (NATHAN et al., 2006), aumento de tempo gasto em atividades sedentárias e redução na prática de atividade física (GREEN et al., 2012), também poderiam contribuir

para a obesidade nestes pacientes (**Quadro 5**). Desta forma, a sua expressão é resultado de uma interação complexa de diversos fatores (**Figura 3**).

Quadro 5. Fatores de risco para excesso de peso em sobreviventes de leucemia linfóide aguda infantil.

- Rebote de adiposidade precoce
- Estado nutricional ao diagnóstico
- Tratamento: quimioterapia (corticóides) e RTC
 - Dano hipotalâmico
 - Deficiência do GH
 - Alteração na leptina
- Fatores de risco familiares
- Alteração no gasto energético
- Estilo de vida
 - Escolhas alimentares pouco saudáveis
 - Redução da prática de atividade física
 - Aumento atividades sedentárias

GH: hormônio do crescimento; RTC: radioterapia craniana.

Fonte: BROUWER et al., 2007; IUGHETTI et al., 2012; SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009; ZHANG et al., 2014a

Apesar de amplamente estudados, o papel desses fatores ainda permanece controverso. Em recente metanálise com literatura referente aos últimos 35 anos, (ZHANG et al., 2014a) concluiu que a obesidade apesar de prevalente nesta população é independente de características relacionadas ao paciente (sexo, idade e estado nutricional ao diagnóstico) ou ao tratamento (RTC e corticoterapia)

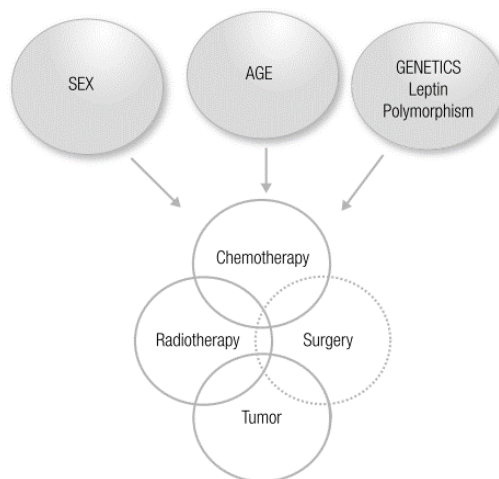


Figura 3. Interação entre fatores individuais dos pacientes e do tratamento oncológico na determinação do sobrepeso/obesidade em sobreviventes de câncer.

Fonte: SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009.

2.3.3. Fatores relacionados ao paciente:

2.3.3.1. Rebote de adiposidade precoce

Um dos períodos críticos na infância para o desenvolvimento da obesidade parece ser o conhecido como rebote de adiposidade (RA). Rolland-Cachera et al. (1984), observaram que durante a infância há um rápido aumento do IMC, geralmente por volta do primeiro ano de vida, seguido de um declínio até atingir um período chamado nadir

em torno dos 6-8 anos de idade. Há um aumento subsequente referido como o RA, considerado um marco fisiológico no crescimento infantil (ROLLAND-CACHERA et al., 1984).

O rápido crescimento durante a infância e um rebote precoce de adiposidade são considerados dois padrões de crescimento fortemente associados com o desenvolvimento de obesidade na idade adulta (ROLLAND-CACHERA et al., 1984; WHITAKER et al., 1998). Foi sugerido que estes padrões podem acelerar o crescimento de células de gordura, que serão mantidas durante a vida e, portanto, podem representar um "período crítico" por influenciar a composição corporal futura e a deposição de gordura (BRISBOIS; FARMER; MCCARGAR, 2012). A idade na qual ocorre RA tem valor preditivo para a obesidade na idade adulta. Koyama et al. (2013), em estudo longitudinal de base populacional descreveu que crianças que apresentam RA em uma idade mais jovem estavam predispostas ao desenvolvimento de síndrome metabólica na idade adulta.

Considerado que o pico de incidência da LLA na infância, em torno de 3 e 5 anos de idade, ocorre próximo ao período do RA e que o ganho de peso excessivo é característico nos pacientes com LLA, sobretudo no primeiro ano de tratamento, parece plausível que os pacientes com LLA possam estar em maior risco de rebote precoce de adiposidade (IUGHETTI et al., 2012; SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009).

O único estudo encontrado na literatura que avaliou o período de RA entre crianças com LLA foi o publicado por Reilly et al. (2001a). Este estudo demonstrou que as crianças com LLA apresentam RA mais cedo do que seus pares saudáveis. Os autores concluíram que o rebote de adiposidade precoce é um fator de risco importante para a obesidade adulta, concluíram que, em parte, este fenômeno poderia explicar a alta prevalência de obesidade em adultos sobreviventes de LLA (REILLY et al., 2001a). Além disso, demonstraram que a influência da RA sobre o risco de obesidade futura está relacionado ao período em que ocorre e é independente do IMC da criança (REILLY et al., 2001a). Desta forma, o balanço energético positivo promovido pelo tratamento da LLA, conforme será descrito adiante, é suficiente por promover o RA precoce, independente do estado nutricional da criança, e pode afetar o peso no futuro (IUGHETTI et al., 2012).

Outros estudos apesar de não analisarem o fenômeno do rebote precoce de adiposidade, utilizam a idade ao diagnóstico como um marcador para sua ocorrência. Desta forma, muitos estudos avaliam se a idade ao diagnóstico possui impacto no risco de obesidade no sobrevivente de LLA. Alguns reportaram maiores prevalências associadas as idades mais jovens (BAILLARGEON et al., 2005; GARMEY et al., 2008; RAZZOUK et al., 2007; WITHYCOMBE et al., 2009), enquanto outros não encontraram o mesmo efeito (ASNER et al., 2008; BANG et al., 2012; NATHAN; WASILEWSKI-MASKER; JANZEN, 2009). Porém, o ponto de corte utilizado para classificar a idade varia amplamente entre os estudos.

2.3.3.2. Estado nutricional ao diagnóstico:

Vários estudos têm apontado que pacientes com maiores valores de IMC ao diagnóstico apresentam risco elevado de excesso de peso ao término do tratamento (ASNER et al., 2008; LOVE et al., 2011; RAZZOUK et al., 2007; ZHANG; RODDAY; KELLY, 2014). As prevalência de excesso de peso ao diagnóstico devem ser avaliados com cautela, pois além de levarem ao maior risco de excesso de peso após o tratamento, podem estar associada a maior chance de recaída e menor chance de cura entre pacientes com diagnóstico de LLA (BUTTURINI et al., 2007).

Conforme estudos publicados nos últimos 10 anos (**Quadro 4**), observa-se que a maior parte aponta para associação entre excesso de peso no diagnóstico e maior risco de excesso de peso pós-tratamento, em diferentes países. Nos Estados Unidos, Razzouk et al. (2007), ao avaliar 456 sobreviventes de LLA ou linfoma, descreveu uma chance 9,2 vezes superior entre aqueles com excesso de peso ao diagnóstico. Na França, Asner et al. (2008) concluiu que entre os 54 sobreviventes de LLA avaliados o excesso de peso ao diagnóstico esteve significativamente associado com peso no *follow-up*. Do mesmo modo, LOVE et al., 2011, no Canadá, encontrou maior risco de excesso de peso no *follow-up* entre os sobreviventes de LLA com maior percentil de IMC ao diagnóstico e ao término do tratamento.

Entretanto, outros estudos indicam tendências inversas. Reilly et al. (2000) demonstrou maior risco entre os pacientes com menores ZIMC/I ao diagnóstico, e Baillargeon et al. (2005) descreveu que o risco de ganho de peso relacionado com o tratamento se aplicava predominantemente a crianças que começaram a terapia para LLA com peso normal.

2.3.4. *Fatores relacionados ao tratamento:*

A relação entre o tratamento para LLA e a composição corporal tem sido estudada por vários autores. Estes estudos focam principalmente nas duas principais modalidades de tratamento: a RTC e a corticoterapia integrante da poliquimioterapia. Ressalta-se, porém, que apenas 50% do risco de desenvolver obesidade está associado a exposição ao tratamento (HUDSON et al., 2013), e, portanto, outros fatores de risco modificáveis, como o estilo de vida que inclui padrão de atividade física e alimentação, também podem contribuir para esse desfecho.

2.3.4.1. Radioterapia craniana (RTC):

As taxas de sobrevida para crianças com LLA melhorou drasticamente após o uso de tratamento direcionado ao SNC no início de 1970. Antes disso, mais da metade das remissões completas induzidas pela quimioterapia terminava em recaída no SNC. Com a combinação de 24 Gy de RTC e quimioterapia por via intratecal, menos de 10% dos casos evoluíam com recaída no SNC e quase 50% atingiam a sobrevida a longo prazo. A partir de então, o regime intensivo com quimioterapia sistêmica e intratecal foi progressivamente substituindo a RTC no tratamento de pacientes pediátricos com LLA (MATLOUB et al., 2006).

O aumento da utilização de terapia com RTC também resultou num aumento de efeitos adversos a longo prazo relacionados com o tratamento, sendo identificada como um potencial fator de risco para obesidade em crianças sobreviventes de LLA. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a exposição do eixo hipotálamo-hipófise à radiação desencadeia a obesidade ainda permanecem obscuros (ARMSTRONG; STOVALL; ROBISON, 2010). Numerosos estudos têm identificado aumento do ganho de peso durante o tratamento com radioterapia e nos períodos subsequentes ao término do tratamento (DIDI et al., 1995; NYSOM et al., 1999; OEFFINGER et al., 2003), sobretudo entre os grupos tratados com dose de radiação de 24 Gy quando comparado com os tratados com 18 Gy (SKLAR et al., 2000). Outros autores encontraram que mesmo os sobreviventes de LLA não tratados com RTC ou aqueles que receberam baixas doses (entre 12 e 18 Gy) tem desenvolvido obesidade e síndrome metabólica (ARGUELE et al., 2000; DALTON et al., 2003; VAN DONGEN-MELMAN et al., 1995). Um único estudo demonstrou que pacientes que receberam doses menores de RTC apresentaram maior risco (CRAIG et al., 1999).

Estes achados precisam ser analisados a luz das mudanças nas eras dos protocolos terapêuticos, sabendo que as doses profiláticas de RTC foram reduzidas e substituídas por outros quimioterápicos que podem ou não exercer influência sobre o ganho ponderal. Além disso, estudos anteriores tendem a incluir maior número de pacientes tratados com RTC do que estudos mais recentes, o que é consistente com a evolução dos protocolos de tratamento ao longo do tempo (ZHANG et al., 2014a).

Estudos realizados na última década (**Quadro 4**) ainda apontam para resultados controversos. O *Childhood Cancer Survivor Study* realizado com 1451 sobreviventes de LLA, mostrou que todos pacientes que foram tratados com RTC apresentaram maior incremento no IMC quando comparados aos controles (GARMEY et al., 2008). Enquanto outros estudos de coorte retrospectivo com menores amostras foram conduzidos e obtiveram resultados conflitantes. Alguns encontraram associação entre o tratamento da LLA e a obesidade independente da aplicação da RTC (CHOW et al., 2007; COLLINS et al., 2010; ESBENSHADE et al., 2011; RAZZOUK et al., 2007), enquanto outros confirmam o maior risco entre os pacientes irradiados (KARAMAN et al., 2010; TRIMIS et al., 2007). Metanálise publicada em 2015 descreveu padrão de crescimento similar após

término de tratamento entre paciente irradiados e os não irradiados (ZHANG et al., 2015a).

A literatura descreve que a RTC pode causar danos no eixo hipotálamo-hipófise que levam a deficiência hormonal e desregulação hipotalâmica na região envolvida na termogênese e no controle da ingestão alimentar (BROUWER et al., 2007; IUGHETTI et al., 2012). O mecanismo pelo qual ocorre esses danos ainda é desconhecido, podendo tratar-se de lesão celular e/ou vascular. As sequelas endócrinas se manifestam, na maioria das vezes, por distúrbios do crescimento decorrentes das deficiências do hormônio de crescimento (DGH), de hormônios tireoidianos e, no período puberal, de esteróides sexuais (COUTO-SILVA; ADAN, 2005).

O GH encontra-se envolvido na regulação do crescimento e também do metabolismo. Sua deficiência é a disfunção endócrina mais frequente após a RTC e seus efeitos metabólicos incluem distúrbios relacionados à síndrome metabólica, como a obesidade visceral, hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de alta densidade (HDL), coagulopatias e hipertensão (SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009). Gurney et al. (2006), estudando a prevalência de DGH em sobrevivente de LLA com ou sem RTC, encontraram que 58% dos pacientes tratado com radioterapia apresentavam deficiência de GH. O efeito da DGH sobre a obesidade ocorre a longo prazo, visto que durante o tratamento a maioria dos indivíduos irradiados ainda são capazes de produzir quantidades normais de hormônio de crescimento (GH), não sendo portanto provável que a DGH induzida por radiação possa ser responsável por alterações precoces na composição corporal (IUGHETTI et al., 2012). No entanto, parece plausível que a DGH pode ter um papel na manutenção da adiposidade após adiposidade já estabelecida (SKLAR et al., 2000).

Há evidências de que a DGH pode ocorrer também em pacientes não irradiados e contribuir para o ganho ponderal. Gurney et al. (2006) encontrou que 20% dos sobreviventes adultos de LLA não tratados com RTC apresentaram DGH. Outros estudos conduzidos com pacientes diagnosticados após a década de 90, época na qual ocorreu a substituição da RTC por quimioterapia intratecal e corticoterapia, corroboram com esses achados e continuaram indicando para o risco de obesidade nesta população (BREENE

et al., 2011; CHOW et al., 2007; ESBENSHADE et al., 2011; WITHYCOMBE et al., 2009) (**Quadro 4**).

Um outro mecanismo proposto para explicar a associação entre RTC e obesidade em pacientes sobreviventes de LLA é a insensibilidade à leptina. A leptina é um hormônio sintetizado e segregado pelo tecido adiposo branco, cuja forma biologicamente ativa se liga ao seu receptor (receptor da leptina) no hipotálamo. Este hormônio desempenha um papel importante na regulação da ingestão de alimentos, no gasto de energia, no metabolismo, no eixo neuroendócrino e na função imunológica (PARK; AHIMA, 2014). Especula-se que os danos induzidos pela radiação no eixo hipotálamo-hipófise e a deficiência de GH poderiam resultar em alterações no sinal da leptina, que eventualmente resultaria em obesidade (BRENNAN et al., 1999; BÜLOW et al., 2004). Diversos estudos realizados com pacientes tratados para LLA corroboram com estes achados.

Papadia et al. (2007), em estudo realizado no Brasil, encontraram níveis de leptina 8,5 vezes maior entre o grupo de sobreviventes quando comparado ao grupo controle, enquanto dois outros estudos descreveram correlação positiva entre os níveis de leptina e diversos parâmetros antropométricos (ARGUELE et al., 2000; KARAMAN et al., 2010). Apesar dessas evidências, nem todos os pacientes tratados para LLA desenvolvem obesidade, sendo possível que a suscetibilidade individual, através de polimorfismo na população, poderia contribuir na associação entre leptina e obesidade nos sobreviventes de LLA infantil (ROSS et al., 2004).

A associação entre hiperleptinemia e o tratamento para LLA pode não está ligado apenas aos danos no eixo hipotálamo-hipófise, possivelmente porque a hiperleptinemia que ocorre nos primeiros meses de tratamento estaria associada ao aumento da adiposidade pelo uso de corticóides nessa fase, resultando no estímulo a síntese de leptina (ARGUELE et al., 2000). Resultados descritos por Karaman et al. (2010) confirmam essa observação. Em seu estudo não houve diferenças estatisticamente significantes nos níveis de leptina entre pacientes irradiados e os não irradiados.

2.3.4.2. Corticoterapia:

O uso dos glicocorticóides têm sido utilizados por aproximadamente 50 anos no tratamento quimioterápico da LLA infantil. São agentes esteróides de ação anti-inflamatória e imunossupressora, e únicos fármacos utilizados no tratamento oncológico infantil com reconhecido efeito sobre o ganho ponderal (IUGHETTI et al., 2012). Estes fármacos são empregados em combinação com agentes citotóxicos, por exercerem efeitos inibitórios sobre a proliferação de linfócitos, e ainda efeito sobre o metabolismo do cálcio e na redução pressão intracraniana (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005). Podem promover a obesidade devido seu efeito sobre o apetite ou na regulação da ingestão alimentar e por promover alteração na oxidação de substratos e no gasto energético (IUGHETTI et al., 2012). Outros estudos apontam que a corticoterapia na criança com câncer causa aumento na adiposidade devido supressão da secreção do hormônio do crescimento (GH) (MÀRKY et al., 1991) ou resistência a leptina (ROSS et al., 2004).

A associação da corticoterapia e a obesidade deve ser analisada com cautela devido as mudanças nas doses utilizadas nos protocolos terapêuticos ao longo das últimas décadas. Desde de 1970, as doses cumulativas de corticóides tem aumentado em torno de 60 e 80% com a adição dos pulsos de corticóides nas fases de tratamento intensificação tardia (pós-indução) e manutenção (IUGHETTI et al., 2012). Além disso, apesar da dexametasona e prednisona apresentarem doses de equivalente de corticóide similares, gradualmente a dexametasona começou a ser introduzida na terapia da LLA por suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como melhor ação sobre o SNC, apesar da maior incidência de necrose avascular, hiperglicemia e miopatia (BOSTROM et al., 2003).

Estudos que avaliem a repercussão da quimioterapia de maneira isolada são ainda limitados (**Quadro 4**). Poucos estudos avaliaram o efeito isolado das doses e tipos de corticóides sobre o risco de obesidade e a maioria são estudos desenvolvidos em centros de tratamento específicos com reduzido tamanho amostral. Dentre os poucos estudos que analisaram o efeito da dose cumulativa de corticóide utilizada durante todo tratamento, Chow et al. (2007) relataram risco seis vezes maior de obesidade entre os pacientes com

as maiores doses cumulativas, enquanto estudos publicados por Sklar et al. (2000) e mais recentemente por Asner et al. (2008) não relataram nenhum efeito.

Em relação ao tipo de corticóide utilizado, dois estudos mostraram uma maior prevalência de obesidade associada a utilização de dexametasona em comparação com a utilização de prednisona (GROOT-LOONEN et al., 1996; VAN DONGEN-MELMAN et al., 1995). Porém, noutros não se observou diferenças estatisticamente significantes entre os dois tipos de corticóides (COLLINS et al., 2010; MURPHY et al., 2006; VAN BEEK et al., 2006).

Estudo realizado por Jansen et al. (2009), com 16 pacientes diagnosticado com LLA, avaliou o IMC, a ingestão energética e a atividade física durante a terapia de manutenção com dexametasona e obteve que o ganho ponderal ocorreu devido aumento na ingestão calórica e diminuição na atividade física. Nesse mesmo sentido, Reilly et al. (2001b) avaliou a ingestão energética de 26 paciente durante e após terapia com corticóide, e concluiu que este uso aumentou acentuadamente o consumo de energia e contribuiu para o excesso de peso. Porém, não há evidências suficientes na literatura sobre o efeito dos corticóides no desenvolvimento de excesso de peso entre os sobreviventes de LLA, e se esse efeito perdura após tratamento ativo (ZHANG et al., 2014a).

2.3.5. Fatores de risco familiar

Os determinantes do excesso de peso compõem um complexo conjunto de fatores biológicos, comportamentais e ambientais que se inter-relacionam e se potencializam mutuamente (ENES; SLATER, 2010), e, portanto, não devem ser esquecidos. Alguns dos estudos realizados com sobreviventes de LLA, assim como outros estudos conduzidos com crianças e adolescentes saudáveis, apontam para uma chance mais elevada de ocorrência de excesso de peso quando pelo menos um dos pais é obeso. Sabe-se, porém, que publicações sobre obesidade infantil tem apontado para a ocorrência da obesidade entre indivíduos da mesma família como consequência da interação da carga genética

associada à obesidade e o ambiente obsogênico que favorece sua expressão (HEALTH; HERNANDEZ; BLAZER, 2006).

Um dos primeiros estudos a avaliar a associação entre obesidade dos pais e o risco de obesidade entre os sobreviventes de câncer foi o publicado por Shaw et al. (2000), que evidenciou a obesidade materna como importante fator de risco para o desenvolvimento da obesidade infantil. Entre as 14 mulheres obesas sobreviventes analisadas, 59% tinham mãe obesa e 14% tinham pais obesos (SHAW et al., 2000). Estudos mais recentes também reportam que o IMC materno estaria associado ao risco de excesso de peso nesta população (**Quadro 4**).

Entre estes está um estudo retrospectivo francês, realizado com 54 sobreviventes de LLA, que encontrou apenas dois fatores de risco, o excesso de peso ao diagnóstico e o excesso de peso materno (ASNER et al., 2008). Outro estudo realizado na Grécia também mostrou resultados semelhantes. Nele, a obesidade materna, mas não a paterna, foi um fator preditor de obesidade nesta população. Os autores ressaltaram ainda que na sua amostra de sobreviventes houve maior prevalência de obesidade e maiores valores de IMC quando comparados aos seus pais (TRIMIS et al., 2007). No entanto, estudo realizado na Turquia não encontrou qualquer associação com o excesso de peso dos pais ou dos irmãos (KARAKURT et al., 2012).

2.3.6. Fatores relacionados ao estilo de vida:

Outro fator pouco explorado é a adoção dos pais por um estilo de vida sedentário e com dietas mais permissiva após o diagnóstico de câncer. Estes fatores psicossociais juntamente com as tendências epidêmicas da obesidade na infância podem ter um impacto sobre o estilo de vida durante e após tratamento ativo. Assim, é importante que medidas adotadas para prevenir o ganho ponderal excessivo nesta população sejam direcionadas não apenas para os sobreviventes mas sobretudo para suas famílias (ZHANG et al., 2014b).

2.3.6.1. Atividade física/Gasto energético

O desequilíbrio entre a quantidade de energia consumida e a gasto energético leva ao balanço energético positivo ou negativo (BRASIL et al., 2006). O determinante mais imediato do acúmulo excessivo de gordura é o balanço energético positivo (BRASIL et al., 2006), tanto na população saudável como entre os sobreviventes de LLA. Alguns estudos mostram uma relação entre o balanço energético positivo e o aumento do IMC durante e após o tratamento para LLA.

Durante tratamento, os pacientes geralmente modificam seu estilo de vida, aumentam a ingestão energética e reduzem as atividades físicas habituais, resultando em um balanço energético positivo e no incremento do IMC. Em muitos casos este comportamento pode se manter após o término do tratamento (BROUWER et al., 2007; IUGHETTI et al., 2012). As mudanças no padrão de atividade física durante tratamento geralmente encontram-se associadas as limitações decorrentes da doença e do seu tratamento, tais como diminuição na capacidade de exercício, na função motora, no interesse por atividades recreativas, e, ainda devido superproteção dos pais (IUGHETTI et al., 2012).

Após o final do tratamento, mantém-se o desequilíbrio energético devido diminuição na aptidão física (força muscular e capacidade aeróbica) atribuídas aos efeitos negativos da doença e do seu tratamento (BRAAM et al., 2013), tais como disfunções músculo-esquelético, neurológicas, cardíacas, pulmonares, do sistema sensorial e endócrinas (NESS et al., 2009), e, ainda devido aumento do tempo gasto em atividades sedentárias (DE OLIVEIRA et al., 2013). Desta forma, estudos transversais têm relatado moderada redução na capacidade de exercício e nos níveis de atividade física habitual entre sobreviventes de LLA (HEATH; RAMZY; DONATH, 2010; JÄRVELÄ et al., 2010; REILLY et al., 1998), e demonstrado que essas mudanças podem persistir na vida adulta (FLORIN et al., 2007).

Revisão sistemática publica em 2005 com objetivo de avaliar a aptidão física de sobreviventes LLA, por meio do consumo máximo de oxigênio (VO_2 max), descreveu que embora tenha havido uma heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos, os valores de VO_2 max tenderam a ser reduzidos entre os sobreviventes quando comparados com indivíduos saudáveis do grupo controle (VAN BRUSSEL et al., 2005).

Florin et al. (2007), em estudo com 2648 sobreviventes adultos encontraram que quase 44% estavam mais propensos a não cumprir as recomendações para a atividade física e mais de 74% mais propensos a serem inativos quando comparados população americana. O tratamento com RTC (18 ou 24 Gy) esteve associado com maior chance de não corresponder às recomendações. Porém, estudo realizado por Järvelä et al. (2010), com pacientes tratados com protocolos mais modernos, obteve que os sobreviventes também não praticavam exercício físico suficiente e apresentavam baixa aptidão física.

O excesso de adiposidade pode resultar da redução do gasto de energético total (TEE), do gasto energético de repouso (REE) e/ou do aumento da ingestão energética, mas apenas poucos estudos estimaram estes parâmetros entre os sobreviventes de LLA com uso de métodos adequados. Dois estudos utilizaram a técnica da água duplamente marcada (REILLY et al., 1998; ZHANG et al., 2015b). Este método é considerado o mais acurado na mensuração do TEE permite medi-lo em indivíduos fora de confinamento sem causar nenhuma modificação no cotidiano (SCAGLIUSI; LANCHI, 2005).

Reilly et al. (1998) avaliou vinte crianças tratadas para LLA que tinham apresentado ganho de peso excessivo, mas não eram obesas, comparando com grupo controle de 20 crianças saudáveis. Foram medidos o TEE pelo método da água duplamente marcada, e ainda o REE, a energia despendida em atividade física habitual e a ingestão calórica. Encontrou-se: TEE significativamente maior no grupo controle (média da diferença entre os grupos de 282 kcal/dia), cuja diferença foi em grande parte devido à redução de energia gasta em atividade física habitual entre os pacientes; REE menor nos pacientes (média da diferença entre os grupos de 76 kcal/dia); e ingestão calórica também menor nos pacientes (média da diferença entre os grupos de 238 kcal/dia). Ao final, concluiu que as crianças tratadas para LLA estavam predispostas ao ganho de peso excessivo e, posteriormente, a obesidade devido redução da TEE secundária à redução da atividade física habitual (REILLY et al., 1998).

Estudo transversal mais recente conduzido com 17 sobreviventes de leucemia ou linfoma diagnosticados na infância (idade média, 11,5 anos) avaliou o TEE também utilizando o método da água duplamente marcada e obteve que a média de TEE foi de 2073 kcal/dia, cerca de 500 kcal/dia menor do que as necessidades de energia estimada com os níveis recomendados de atividade física. Os autores concluíram que o déficit energético obtido no TEE poderia contribuir para o risco de obesidade nesta população e que estudos futuros seriam necessários para avaliar as potenciais implicações e estratégias de tratamento (ZHANG et al., 2015b).

2.3.6.2. Ingestão dietética:

Durante o tratamento, os pacientes usualmente modificam seu estilo de vida o que inclui além de diminuição da atividade física habitual, conforme descrito no tópico anterior, aumento no consumo calórico. Reilly et al. (2001b) demonstraram que a ingestão energética aumentou nos períodos de corticoterapia quando comparado aos sem corticóides, e que este incremento parece ser temporário. A dexametasona e a prednisona, ambos esteróides comumente usados na poliquimioterapia do tratamento da LLA, são conhecidos por aumentar significativamente o apetite (BERTHON; MACDONALD-WICKS; WOOD, 2014; VARDY et al., 2006). Além disso, o uso de corticóides pode levar a escolha de alimentos pouco saudáveis e ainda desenvolver o hábito de comer na ausência de fome, prejudicando a capacidade de reconhecer a saciedade mesmo após o término do tratamento (FUEMMELER et al., 2013).

Muitos adultos sobreviventes de câncer infantil consomem dietas ricas em gorduras e açúcares refinados, pobres em fibras (TYLAVSKY et al., 2010) e em micronutrientes como cálcio, ferro e folato, como resultado da ingestão inadequada de frutas e vegetais (COHEN et al., 2012; DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2005). Um pequeno número de estudos avaliou o consumo calórico entre sobreviventes de câncer, alguns apenas descreveram o consumo calórico médio da amostra (FUEMMELER et al., 2013; ROBIEN et al., 2008) e poucos compararam com grupos controles (COHEN et al., 2012;

ZHANG et al., 2015c). Portanto, não há evidências suficientes para indicar a tendência de consumo desta população.

Estudo com 209 sobreviventes, com idade entre 11 e 33 anos, diagnosticados com leucemia, linfoma ou tumores do SNC na infância, descreveu que a maioria dos avaliados não atendia as recomendações para consumo de frutas e vegetais (79%) e para ingestão de cálcio (68%). E ainda consumiam mais que 30% das calorias da dieta provenientes de gordura (84%) (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2005). Outro estudo também realizado com sobreviventes de câncer infantil mostrou que grande proporção da amostra (54%) estava consumindo acima de suas necessidades energéticas estimadas, e ainda apresentava ingestão inadequada de cálcio (32%) e folato (50%) (COHEN et al., 2012).

Tendência semelhante também já foi descrita entre sobreviventes de LLA. Tylavsky et al. (2010), ao analisar o consumo alimentar por meio de questionário de frequência com 164 sobreviventes de LLA, obteve que menos de 30% dos participantes atingiram a ingestão dietética recomendável para vitamina D, cálcio, potássio e magnésio, independente da idade. A ingestão calórica diária média entre os mais jovens foi 2204 kcal (sendo 51% de carboidratos) e entre os mais velhos de 2160 kcal (sendo 49% de carboidratos), contudo a contribuição calórica a partir dos doces foi 70% maior do que o recomendado.

Estes estudos indicam, então, que muitos sobreviventes de câncer, inclusive os de LLA, além de consumirem calorias acima de suas necessidades, apresentam consumo alimentar pouco saudável e inadequado em importantes micronutrientes. Portanto, o padrão de consumo alimentar descrito pode colocá-los em maior risco de excesso de peso e outras desordens metabólicas associadas e potencializar alguns dos efeitos colaterais a longo prazo do tratamento oncológico, pois práticas alimentares pouco saudáveis podem predispor os indivíduos à doenças crônicas não transmissíveis ou aumentar a probabilidade de desenvolver outro câncer (SAGAR; LAWENDA, 2009).

Diante do exposto, a maioria dos estudos evidenciam que o peso corporal entre os sobreviventes de LLA depende da interação de diversos fatores relacionados ao paciente (sexo, idade ao diagnóstico, estado nutricional), ao tratamento (corticoterapia, radioterapia) e ao ambiente (estilo de vida). Portanto, torna-se importante compreender, além das consequências clínicas em longo prazo decorrentes da doença e do tratamento

oncológico, os fatores associados, e assim contribuir com a adoção de medidas de prevenção e controle, auxiliando a melhora da qualidade de vida dessa população.

3 MÉTODOS

3.1. Desenho e local de estudo

Estudo retrospectivo do tipo série de casos, com dados do diagnóstico (*baseline*) ao último *follow-up* pós-tratamento, realizado na Unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP, Recife-PE), com pacientes diagnosticados com LLA entre 1 de agosto de 2005 e 30 de outubro 2014.

3.2. Amostra: critérios de elegibilidade

3.2.1. Critérios de inclusão:

Participaram do estudo os pacientes diagnosticados com LLA, tratados conforme o protocolo LLA-RE-2005 (leucemia linfóide aguda-Recife-2005) entre 1 de agosto de 2005 e 30 de outubro 2014.

3.2.2. Critérios de exclusão:

Foram excluídos os pacientes que não tinham concluído o tratamento ativo; os que apresentaram recaída da doença e os que realizaram transplante de medula óssea (devido objetivo de avaliar apenas o efeito primário do tratamento); e os com síndrome de Down (devido padrão de crescimento diferenciado).

A amostra do estudo foi composta então por 210 sobreviventes de LLA (**Figura 4**).

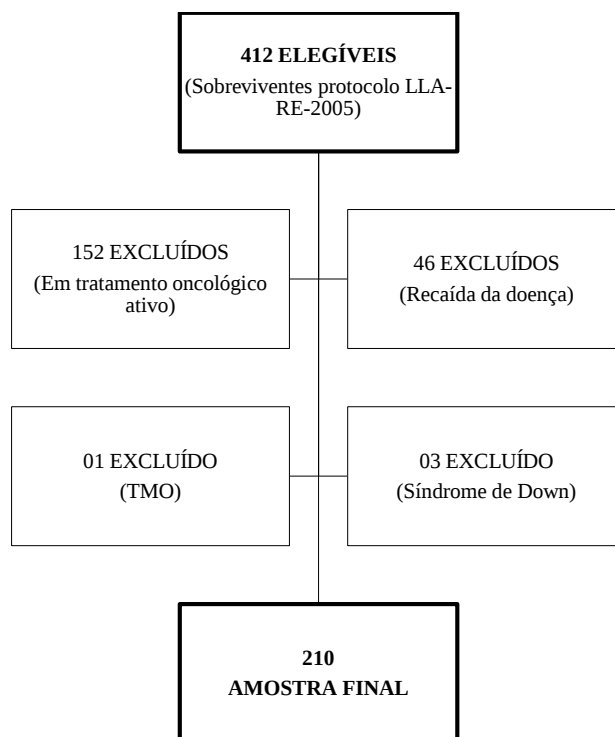


Figura 4. Critérios de elegibilidade para composição da amostra de estudo.
TMO: Transplante medula óssea.

3.3. Protocolo terapêutico

O protocolo LLA–RE–2005, em uso desde agosto de 2005, foi criado em cooperação com o *St Jude Research Hospital* (Memphis, EUA) com objetivo de reduzir a mortalidade precoce. As fases do referido protocolo encontram-se sumariamente descrito na **figura 5**.

A intensidade terapêutica é definida de acordo com o risco de recaída da doença segundo o *National Cancer Institute* (NCI) em dois grupos: alto e baixo risco (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Ao final da primeira fase de tratamento

(indução) são reclassificados de acordo com a resposta ao tratamento em baixo risco, risco intermediário e alto risco. Os pacientes de baixo risco e risco intermediário são submetidos a seis fases de tratamento (indução, consolidação, manutenção primária, reindução, manutenção A e B) com duração em média de 120 semanas. Os pacientes de Alto risco recebem um curso adicional da reindução, totalizando 7 fases. Os quimioterápicos utilizados durante as diversas fases são: prednisona, dexametasona, vincristina, daunoblastina, asparaginase, ciclofosfamida, ara-c, mercaptopurina e metotrexate, sendo que para cada fase são utilizadas drogas e dosagens específicas. A terapia direcionada ao SNC é composta de quimioterapia intra-tecal para todos os casos. A radioterapia craniana é reservada apenas para os pacientes com mais de 4 anos de idade e que ao diagnóstico tenham doença no SNC, ou sejam imunofenotipo T com mais que

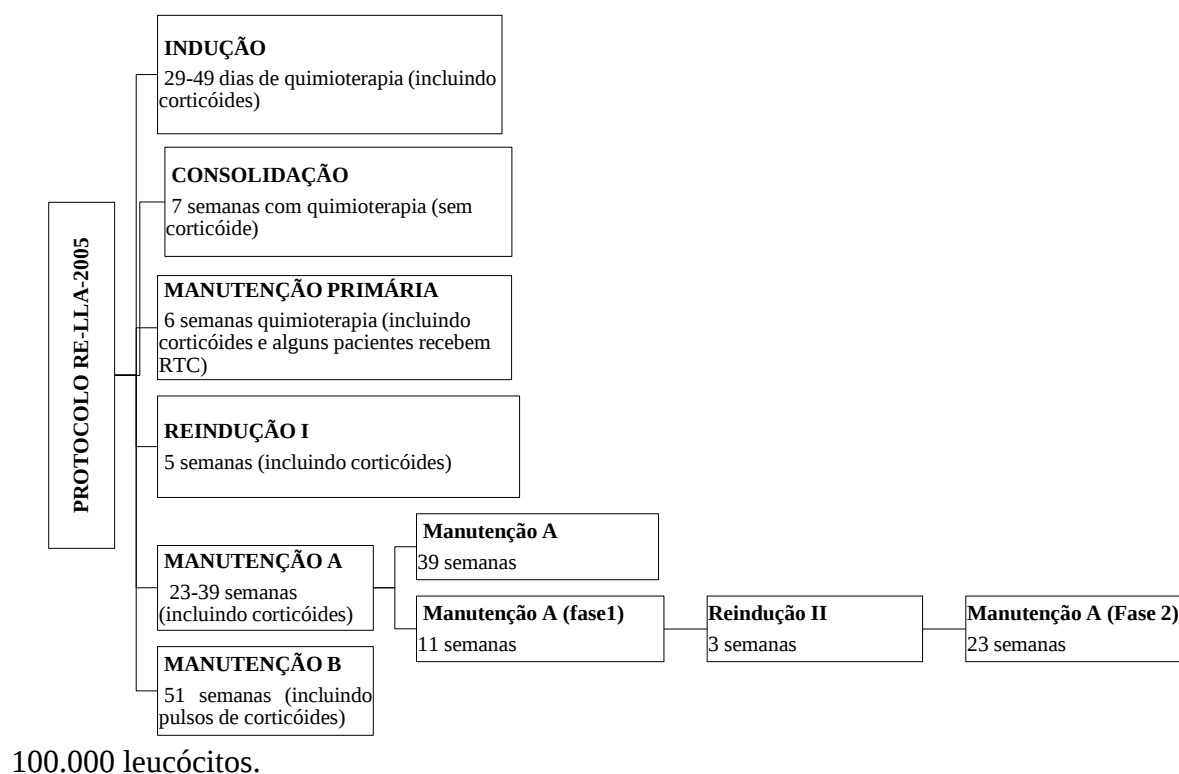


Figura 5. Descrição das fases do protocolo RE-LLA-2005: todos os pacientes percorrem da indução a reindução I; A manutenção ocorre de acordo com a classificação de risco; posteriormente, todos fazem manutenção B.

Após o término do tratamento, os pacientes mantêm acompanhamento médico regular com periodicidade de acordo com o tempo de término de tratamento: no primeiro ano de forma trimestral; segundo ano semestralmente; e no terceiro anualmente. Ao final deste período, os sobreviventes são admitidos no ambulatório de pacientes pós-tratamento oncológico (APPTO), com consulta médica anual até completarem 18 anos de idade e/ou tempo de diagnóstico superior a 10 anos, acima destes dois critérios o paciente recebe alta do APPTO.

3.4. Métodos e técnicas de avaliação

Foram coletadas variáveis referentes ao tratamento oncológico (*baseline*, fases do tratamento e término) e pós-tratamento (último *follow-up*), através de acesso ao prontuário eletrônico do paciente (PEP). Os formulários utilizados como modelos para gerar as planilhas eletrônicas para obtenção dos dados estão descritos no **Apêndice A**.

3.4.1. Dados clínicos:

Dentre as variáveis de interesse coletou-se: em cada fase de tratamento e no último *follow-up* – idade, tempo de tratamento, peso e altura; no *baseline* – sexo, classificação pela imunofenotipagem (LLA de células pré pré-B, pré-B e T) e grupo de risco segundo NCI (baixo e alto risco); e ao término – aplicação ou não RTC e dose acumulada (mg/m^2) de corticóides e antraciclinas.

Em relação a aplicação de RTC, devido a limitada quantidade de pacientes que receberam RTC e as doses serem padronizadas a 18Gy, a exposição foi classificada apenas como sim/não. As dosagens (em mg/m^2) de prednisona e dexametasona

(multiplicada por 7 para se aproximar ao equivalente de prednisona) utilizadas foram somadas para determinar a exposição cumulativa e categorizadas em tercís. Foram excluídos deste cálculo as doses de corticóides utilizados para tratamento de eventos comuns da infância. No referido protocolo, os pacientes recebem por um mês doses diárias de corticóides na fase de indução, seguida de pulsos na fase de manutenção. As dosagens de antraciclinas foram somadas para determinar a exposição ($\leq 50\text{mg/m}^2$ e $> 50\text{mg/m}^2$).

3.4.2. Dados antropométricos:

Os dados antropométricos foram obtidos do PEP, cuja aferição e registro ocorre diariamente pela equipe de enfermagem seguindo os protocolos pré-estabelecidos. Para avaliação antropométrica foram obtidos sexo, idade (em meses), peso (em quilos) e altura (em centímetros) ao diagnóstico, ao final de cada fase de tratamento, ao término do tratamento e no último *follow-up*.

Segundo protocolo do serviço, para os menores de dois anos o peso é aferido em balança pediátrica eletrônica (Welmy®, 109-E, São Paulo, SP, Brasil) de precisão de 0,100kg e capacidade para 15,0kg e a estatura, em posição horizontal, por meio de infantômetro com 120cm de comprimento e 0,1cm de precisão. Os pacientes maiores de dois anos têm seus pesos aferidos em balança digital (Welmy®, W-300A, São Paulo, SP, Brasil) com precisão de 100g e capacidade de até 200kg e a altura medida com o antropômetro acoplado à balança.

O diagnóstico nutricional foi realizado a partir do escore Z dos índices antropométricos Altura-para-Idade (ZA/I) e Índice de Massa Corporal-para-Idade (ZIMC/I), segundo sexo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006, 2007) e empregando-se o programa WHO AnthroPlus® versão 3.2.2. Para os maiores de 19 anos, os escores Z de Altura/I (ZA/I) e IMC/I (ZIMC/I) foram calculados segundo a referência da OMS(WHO, 2007) considerando idade igual 19 anos para efetuar os

cálculos necessários. Considerou-se excesso de peso $ZIMC/I > 1$ desvio-padrão. O sobrepeso e a obesidade foram categorizados em um grupo para aumentar o poder estatístico.

O crescimento estatural durante tratamento e *follow-up* foi avaliado pelo incremento no ZA/I , sendo definido *catch-up* quando houve incremento positivo e *catch-down* incremento negativo (YAMASHITA et al., 2002). A variação do $ZIMC/I$ ($\Delta ZIMC/I$) em cada fase foi obtida a partir da diferença entre o valor final da respectiva fase e o valor final da fase anterior.

3.5. Variáveis do estudo

3.5.1. Variáveis dependentes:

- Excesso de peso no término do tratamento: variável qualitativa categórica (sim; não).
- Excesso de peso no último *follow-up*: variável qualitativa categórica (sim; não).
- Variação de escore Z do IMC ($\Delta ZIMC/I$) em cada fase de tratamento: variável quantitativa contínua.

3.5.2. Variáveis independentes:

Todas as variáveis foram definidas com base na revisão da literatura, conforme descrito abaixo:

Variáveis relacionadas ao paciente:

- Idade ao *baseline*: variável qualitativa categórica (≤ 4 anos; > 4 anos);
- Sexo: variável qualitativa categórica (masculino, feminino);

Variáveis relacionadas a neoplasia:

- Classificação pela imunofenotipagem: variável qualitativa categórica (LLA de células pré pré-B - LLA pré-pré B); LLA de células pré-B – LLA pré-B; e LLA de células T – LLA T);
- Classificação do grupo de risco segundo NCI: variável qualitativa categórica (baixo e alto risco);

Variáveis relacionadas ao tratamento:

- Tempo de tratamento; variável quantitativa contínua.
- Tempo de *follow-up*; variável quantitativa contínua.
- Tempo desde do diagnóstico: variável quantitativa contínua.
- Aplicação de radioterapia craniana (RTC): variável qualitativa categórica (sim, não);
- Dose acumulada (mg/m^2) de corticóides: variável quantitativa contínua (tercis).
- Dose acumulada (mg/m^2) de antraciclinas: variável qualitativa categórica ($\leq 50\text{mg}/\text{m}^2$ e $> 50\text{mg}/\text{m}^2$);

Variáveis antropométricas:

- Excesso de peso no *baseline*: variável qualitativa categórica (sim; não).
- Escore Z de A/I: variável quantitativa contínua;
- Escore Z de ZIMC/I: variável quantitativa contínua;
- Crescimento linear: variável qualitativa categórica (*catch-up*; *catch-down*);
- Variação de escore Z do IMC ($\Delta\text{ZIMC}/\text{I}$) em cada fase de tratamento: variável quantitativa contínua.

3.6. Plano de análise dos dados

3.6.1. Digitação e processamento dos dados:

Os dados foram obtidos através de relatórios do PEP em formato de planilha eletrônica do programa Excel para Windows® e posteriormente transferidos e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 13.0.

3.6.2. Análises estatísticas:

3.6.2.1. Teste de normalidade:

As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov Smirnov para posterior seleção dos testes estatísticos a serem utilizados.

3.6.2.2. Análise descritiva:

Foram utilizadas medidas de tendência central (média e mediana), de dispersão (desvio-padrão-DP, intervalo interquartilico-IQ) e frequências relativas para descrição das variáveis. Aquelas que apresentaram distribuição compatível com a normal foram descritas na forma de média e DP, enquanto as não normais, como mediana e IQ.

3.6.2.3. *Testes de diferença de médias para amostras independentes:*

Para comparar a $\Delta ZIMC/I$ (distribuição aproximadamente normal), entre grupos independentes em cada fase de tratamento utilizou-se o teste t de Student, considerando sexo (masculino, feminino), idade ao diagnóstico (≤ 4 anos e > 4 anos), grupo de risco da LLA (baixo risco e alto risco) e excesso de peso no baseline (sim, não).

3.6.2.4. *Testes de diferença de médias e frequências para amostras dependentes:*

Comparações entre os períodos analisados foram feitas através das médias dos escores Z (A/I e IMC/I) (ambos apresentaram distribuição aproximadamente normal) com aplicação do teste t de Student pareado e da distribuição da frequência do estado nutricional pelo teste de McNemar.

3.6.2.5. *Testes de média para uma amostra:*

Conduziu-se o teste t para uma amostra para avaliar se o valor médio do ZIMC/I de cada fase de tratamento foi estatisticamente diferente do ZIMC/I médio da referência da OMS (Escore Z =0) e se a $\Delta ZIMC/I$ de cada fase foi significativamente diferente de zero.

3.6.2.6. *Teste de comparação de frequência em dois ou mais grupos*

Realizou-se análise bivariada entre as variáveis dependentes (excesso de peso ao término do tratamento e excesso de peso no *follow-up*) e as variáveis independentes, com aplicação do teste de correção de Yates ou qui-quadrado de tendência linear, com a determinação das razões de produtos cruzados - odds ratio (OR) brutos e respectivos intervalos de confiança de 95%.

3.6.2.7. *Análise de regressão logística*

Um modelo de regressão logística foi construído para examinar os fatores associados ao excesso de peso em dois pontos: (1) término do tratamento; (2) no último follow-up. A regressão logística do primeiro artigo foi realizada pelo método *purposeful selection* onde foram incluídas as variáveis associadas ao desfecho que na análise bivariada apresentaram valor de $p < 0,20$. Foram estimadas OR ajustados e os respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram consideradas como significativas para o modelo final as variáveis que apresentaram nível de significância $< 0,05$. A bondade de ajuste do modelo foi verificada pelo teste de Hosmer e Lemeshow.

O método de regressão logística simples do segundo artigo foi utilizado para estimar se o ZIMC/I do *baseline* ou Δ ZIMC/I de cada fase contribuíram para o excesso de peso ao término do tratamento. Foram estimadas as razões de produtos cruzados - odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 5%.

3.7. *Considerações éticas*

A coleta de dados foi realizada de forma secundária a partir do PEP e para tal foi solicitado ao comitê de ética isenção de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Apêndice B**), uma vez que além de não haver contato com estes pacientes, a maioria se encontra fora de tratamento impossibilitando a assinatura do TCLE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética em pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Protocolo nº 4037-14 (N.º CAAE 27408314.4.0000.5201), em maio de 2014 (**Anexo E**).

4 Overweight in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a center in Northeastern Brazil

INTRODUCTION

Brazilian population-based cancer data show an incidence of childhood cancer of 154.3 cases per million, of which 18% to 41% is leukemia¹. In the leukemia group, 80% of the cases involve acute lymphoblastic leukemia (ALL)², a cancer that used to be fatal until the end of the last century. However, thanks to better knowledge about the disease, the introduction of new drugs with appropriate therapeutic protocols, and better support treatment, the disease became curable³. The five-year survival rate increased from less than 10% in 1960 to 77% in 1985-1994⁴, and continued to increase in the last decades. These advances mean that today, more than 85% of the children and adolescents diagnosed with ALL are alive five years after the diagnosis, and many will be cured⁵.

The therapeutic advances increased the number of survivors but simultaneously promoted the development of long-term side-effects and impacted quality of life^{6,7}. Obesity is one of the best documented long-term side-effects. Zee & Chen (1986)⁸ conducted one of the pioneer studies on the side-effects, and since then, other studies from various countries have confirmed the association between ALL treatment and obesity⁹⁻¹³. Many etiologic mechanisms have been proposed, including patient and treatment characteristics¹⁴. However, the factors associated with overweight in patients treated with modern protocols or in regions with limited resources remain unknown. Hence, the objective of this study was to analyze the frequency of overweight and

associated factors in ALL survivors treated with a modern protocol at a reference center in Northeast Brazil.

METHODS

Patients

This retrospective case series collected data from diagnosis (baseline) until the last follow-up visit at the Pediatric Oncology Unit of a reference center in the Brazilian Northeast region. The cases were patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with protocol ALL-RE-2005 (acute lymphoblastic leukemia – Recife – 2005) between August 1, 2005 and October 30, 2014. The exclusion criteria were: patients undergoing active cancer treatment, patients with recurrent disease, patients who had had a bone marrow transplant (because the objective was to assess only the primary treatment effect), and patients with Down syndrome (because of their unique growth pattern). The study sample consisted of 210 ALL survivors (Figure 1).

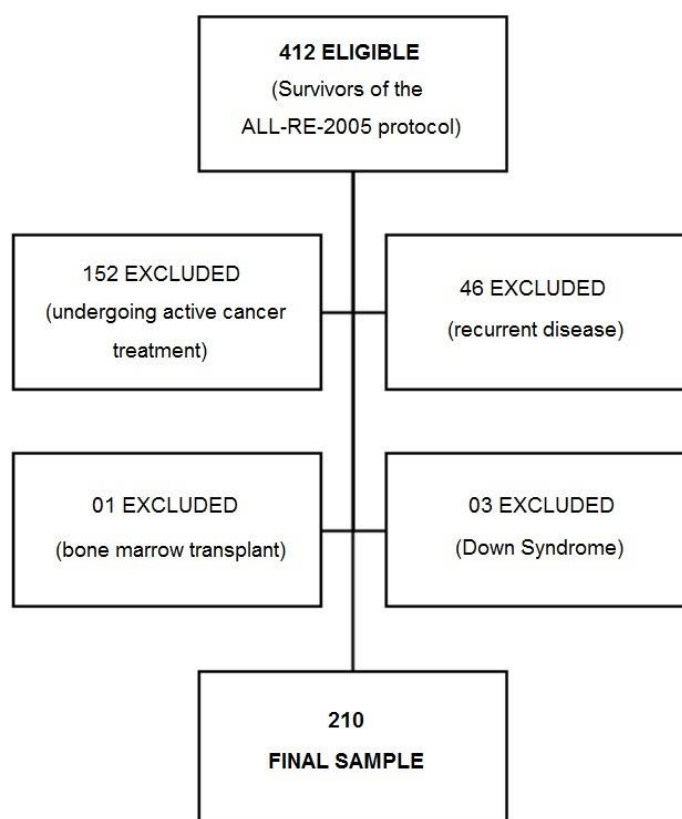


Figure 1. Patient eligibility criteria.

Protocol

The patients were treated with the protocol ALL-RE-2005, which had been in use since August 2005. Therapeutic intensity is defined by the risk of disease recurrence provided by the National Cancer Institute (NCI), which classifies the risk as high or low¹⁵. Low-risk patients undergo six treatment phases (induction, consolidation, primary maintenance, re-induction, and maintenances A and B) that last on average 120 weeks. High-risk patients receive an additional course of re-induction, totaling seven phases. The chemotherapy drugs used throughout treatment are: prednisone, dexamethasone, vincristine, daunorubicin hydrochloride, asparaginase, cyclophosphamide, cytarabine,

mercaptopurine, and methotrexate. Each treatment phase requires specific drugs and dosages. The central nervous system (CNS) is treated by intrathecal chemotherapy in all patients. Cranial radiotherapy is used only in patients aged more than four years with CNS disease at diagnosis, that is, immunophenotype T with more than 100,000 leucocytes.

Procedures

Baseline (on admission at the pediatric oncology unit), end-of-treatment, and follow-up clinical and anthropological data were collected secondarily from the patients' electronic medical records (EMR).

Clinical data

The following variables were collected on the three study occasions: age, treatment duration, height, and weight. The following variables were collected at baseline: sex, immunophenotypic classification (ALL of cells pre pre-B, pre-B and T), and NCI risk group (low or high). The following variables were collected at the end of treatment: use of cranial radiotherapy and accumulated dosage (mg/m^2) of corticosteroids and anthracyclines.

Given the small number of patients submitted to cranial radiotherapy and the standardized 18Gy dosage, exposure was classified simply as yes/no. The dosages (in mg/m^2) of prednisone and dexamethasone (multiplied by 7 to approximate the prednisone equivalent) were added to determine cumulative exposure, categorized as tertiles. Exposure excluded the corticosteroid dosages used for treating common childhood events. In the said protocol, patients receive daily dosages of corticosteroids during the

induction phase and pulses during the maintenance phase. Anthracycline dosages were added to determine exposure ($\leq 50\text{mg/m}^2$ and $> 50\text{mg/m}^2$).

Anthropometric data

Anthropometric data were collected from the patients' EMR. These data are collected and recorded daily by nurses, who follow pre-established protocols. The data include sex, age (in months), weight (in kilograms), and height (in centimeters) on the three occasions. The protocol requires that children aged less than two years be weighed by an electronic pediatric scale (Welmy®, 109-E, São Paulo, SP, Brazil) with a capacity of 15.0 kg and accuracy of 0.100 kg. Height is measured horizontally by an infantometer with length of 120 cm and accuracy of 0.1 cm. Patients aged more than two years are weighed by a digital scale (Welmy®, W-300A, São Paulo, SP, Brazil) with a capacity of 200 kg and accuracy of 100 g. Height is measured by the scale-mounted stadiometer.

Nutritional status was given by the z-score of the anthropometric indices height-for-age (H/AZ) and body mass index-for-age (BMI/AZ) for boys and girls provided by the World Health Organization (WHO)^{16,17} using the software WHO AnthroPlus® version 3.2.2. The H/AZ and BMI/AZ of individuals aged more than 19 years were based on the WHO data¹⁷ for 19-year-olds. Stunting was present when $H/AZ < 1$ standard deviation, and overweight, when $BMI/AZ > 1$ standard deviation. For the statistical analysis, baseline overweight was considered an independent (or explanatory) variable, while overweight at the end of treatment and last follow-up visit was considered the two dependent variables of interest (or outcomes). Linear growth during treatment and follow-

up was given by a H/AZ gain; a positive gain was defined as catch-up, and a negative gain, as catch-down¹⁸.

Statistical analyses

The data collected from the EMR were saved in an Excel for Windows® spreadsheet and later transferred to the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 13.0. The Kolmogorov-Smirnov test verified whether the continuous variables had normal distribution. Variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (SD), and those without normal distribution as median and interquartile (IQ) intervals. The paired Student's t-test compared the mean H/AZ and BMI/AZ (both had near-normal distribution) of the three occasions and the McNemar test compared the nutritional status frequencies.

Bivariate analysis was performed between the two dependent variables (overweight at the end of treatment and at the last follow-up visit) and the independent variables using Yates' correction or the chi-square test for linear trend, followed by determination of the crude odds ratios (OR) and respective 95% confidence intervals (95%CI).

A logistic regression model was constructed to examine potential overweight predictors on two occasions: (1) end of treatment and (2) last follow-up visit. Logistic regression used the purposeful selection method and included the variables associated with the outcome, that is, those with $p < 0.20$ in bivariate analysis. The adjusted OR and respective 95%CI were then estimated. Variables with a significance level of 5% ($p < 0.05$) were considered significant for the final model. The Hosmer-Lemeshow test verified the goodness of fit of the model.

The study was approved by the Bioethics Research Committee of the Institute of Integrative Medicine Prof. Fernando Figueira under protocol n° 4037-14 in May, 2014.

RESULTS

Patients' characteristics

Of the 210 patients, 61.2% were older than four years at baseline, 66.3% presented low risk of recurrence, 61.9% had pre pre-B cell immunophenotype, and 52.9% were males. Only 7.7% were submitted to CRT. Most patients were prepubertal at the end of treatment, and most were in the first stage of puberty at the last follow-up visit (Table 1).

Nutritional status

According to the mean anthropometric index z-scores, H/AZ decreased between baseline and end of treatment ($p < 0.001$) but caught up by the last follow-up visit ($p < 0.001$). However, it did not reach the baseline growth channel. The mean BMI/AZ only increased significantly between baseline and end of treatment ($p < 0.001$) (Table 1). Overweight frequencies increased between baseline (24.3%) and end of treatment (38.3%) ($p < 0.001$) and between baseline (24.3%) and the last follow-up visit (43.3%) ($p < 0.001$) (Figure 2).

Factors associated with excess weight

Bivariate analysis (Tables 2 and 3) followed by logistic regression (Table 4) investigated the factors associated with overweight at the end of treatment and last follow-up visit. For the end of treatment (Table 2), only baseline overweight ($p < 0.001$) and ALL

risk group ($p=0.010$) reached statistical significance. Survivors who were overweight at baseline were ten times more likely to be overweight at the end of treatment (crude OR: 10.7; 95%CI 5.03-22.88), and those at high risk at baseline were more than twice as likely to be overweight at the end of treatment (crude OR: 2.26; 95%CI 1.25-4.08). In the last follow-up visit (Table 3), only baseline overweight was statistically significant ($p<0.001$): patients overweight at baseline were almost eight times more likely to be overweight at the last follow-up visit (crude OR: 7.7; 95%CI 3.65-16.2).

After correcting for the possible confounders, logistic regression analysis showed that at the end of treatment, baseline overweight and risk group remained associated with outcome (adjusted OR: 12.2; 95%CI 5.5-27.0; $p<0.001$; adjusted OR: 2.89; 95%CI 1.1-7.6; $p=0.031$, respectively). In the last follow-up visit, baseline overweight (adjusted OR: 8.50; 95%CI 3.93-18.40, $p<0.001$) and linear growth remained associated with outcome. Linear growth catch-down on this occasion was twice as likely as linear growth catch-up to remain associated with outcome (adjusted OR: 2.02; 95%CI 1.05-3.88; $p=0.036$).

Discussion

Overweight frequencies were greater at the end of treatment (38.3%) and last follow-up visit (43.3%) than at baseline (24.3%). One of every four survivors was overweight after the active treatment. These numbers reflect the magnitude of the problem since the overweight frequencies at the end of treatment and last follow-up visit were higher than those of the general Brazilian population aged 5-9 years (33.5%) and 10-19 years (20.5%)¹⁹, while the baseline frequency was closer to these general population frequencies. A similar trend has been observed in reference centers of different

countries^{11,20,21}, but the differences could be attributed to protocol diversity, overweight definition, and small sample sizes²².

Evidence of obesity risk after ALL treatment with older protocols, which include high-dosage CRT ($\geq 20\text{Gy}$) and CNS disease prophylaxis associated with less intense systemic chemotherapy, has been well described^{22,23}. However, after the 1990s CRT was replaced by intrathecal chemotherapy, more intense systemic chemotherapy^{3,24}, and higher use of corticosteroids²², and CRT was restricted to high-risk patients. Despite these changes, many studies still mention the risk of obesity despite the use of more modern protocols^{11,20}.

The overweight frequency at the last follow-up visit was similar to those reported by Asner et al.⁹ (48%) and Breene et al.¹¹ (47.2%), but lower than that reported by Trimis et al.²⁵ (69%). These data indeed suggest that ALL survivors treated after the 1990s are at higher risk of overweight than the general population, and since this risk may have long-term health repercussions regardless of etiology, it should be addressed.

During treatment (between baseline and end of treatment), linear growth rate (H/AZ) decreased significantly and BMI/AZ increased significantly. However, at the last follow-up visit, baseline linear growth had not recurred, despite H/AZ catch-up. Dalton et al.²⁶ studied 93 ALL survivors retrospectively and found a reduction in the final height and an inability to recover the long-term catch-up growth. The authors believed that the patients' overweight for height probably resulted from smaller linear growth coupled with normal weight gain, instead of high weight gain²⁶.

This analysis could not be performed for the study cases. The BMI/AZ component gains could not be assessed separately (z-scores of the weight-for-age and height-for-age)

because there are no WHO¹⁷ weight-for-age data for children aged more than ten years. Thus, significant BMI/AZ increase was verified only during treatment, a fact not corroborated by Zee & Chen⁸, who found that weight gain began at baseline and continued after the end of treatment. However, Gofman & Ducore²⁷ corroborated the present study since they found that BMI/AZ increased between baseline and end of treatment, but not during follow-up. Therefore, one should focus on minimizing weight gain during treatment instead of only intervening after the end of treatment²¹.

According to Breene et al.¹¹, the initial BMI/AZ increase seems to reflect a reduction in H/AZ while W/AZ remains constant. These changes probably stem from the suppressing effect of corticosteroids and leukemia on linear growth rate, along with absence of initial weight gain due to treatment intensity. Subsequently, BMI/AZ increase seems to be secondary to weight gain¹¹.

The risk factors associated with overweight in ALL survivors have been extensively studied but remain controversial. In a recent meta-analysis of the literature published in the last 35 years, Zhang et al.¹⁴ concluded that although obesity prevails in this population, it is unrelated to patient (sex, age, and nutritional status at diagnosis) or treatment (CRT and corticosteroid therapy) characteristics¹⁴.

Analysis of the associated factors in the present sample shows that baseline overweight was a risk factor for overweight at the end of treatment and last follow-up visit, even after correction for possible confounders. Razzouk et al.²⁸ obtained similar results for 456 American ALL or lymphoma survivors: those who were overweight at diagnosis were 9.2 (95%CI 3.6-23.7) times more likely to be overweight when they reached their final height²⁸. Likewise, Love et al.²¹ found that 102 Canadian ALL

survivors with higher BMI percentiles at diagnosis and end of treatment were at higher risk of being overweight on follow-up. However, Reilly et al.²⁹ found an inverse trend, that is, patients with lower BMI/AZ at diagnosis were at greater risk of overweight on follow-up.

Two studies have reported that maternal BMI would be associated with overweight in this population. One of these studies, a retrospective study of 54 French ALL survivors, found only two risk factors: overweight at diagnosis and maternal overweight⁹. Shaw et al.³⁰ also found significant maternal susceptibility to obesity in these patients. It is not possible to verify this datum in the present study because maternal nutritional status was not recorded in the patients' EMR. However, studies on childhood obesity have reported that obesity in relatives is a consequence of obesity-related genetic load and an obesogenic environment that promotes the expression of obesity-related genes³¹.

High risk of ALL recurrence according to the NCI was independently associated with overweight at the end of treatment, but this effect was no longer present in the last follow-up visit. Other studies indicate incipient results. Collins et al.³² did not find a significant association between high and low risk, while Withycombe et al.²⁰ was unable to determine the effect of different protocols (high and low risk) on body weight.

Linear growth given by the H/AZ of the three occasions was an independent risk factor for overweight only at the last follow-up visit. Survivors with catch-down were twice as likely to be overweight. The literature states that this fact stems from excess weight gain for height, which would be compromised^{26,33} because of the growth hormone

deficiency (GHD) secondary to CRT^{34,35}. However, Viana et al.³⁶ reported in a review that exclusive use of chemotherapy can also decrease linear growth rate.

The CRT of the protocol RE-LLA-2005 (18Gy) used in the present sample was not associated with overweight in any of the study occasions. This result should be analyzed with caution because of the small number of patients submitted to CRT (7.7% of the sample). According to the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) published by Oeffinger et al.³⁷, individuals treated with CRT dosages $\geq 20\text{Gy}$ are at higher risk of overweight and obesity, but this association has not been observed in patients submitted to lower dosages (10-18Gy), hence indicating a dosage-dependent effect of CRT on BMI. However, despite lower CRT use and dosage in newer protocols, this population remains at higher risk of obesity.

Many independent CRT factors could explain the higher prevalence of overweight in ALL survivors. Corticosteroid therapy seems to be associated with excess weight because of its effect on appetite, food intake regulation, substrate oxidation, energy expenditure (IUGHETTI et al., 2012), and suppression of GH secretion³⁸ and leptin resistance³⁹. However, in agreement with other studies^{40,41}, cumulative corticosteroid dosages were not associated with risk of overweight. Other patient-related factors were also analyzed, such as sex and age at baseline, but they too were not associated with risk of overweight.

Among childhood cancer survivors, only 50% of the risk of becoming obese is associated with exposure to treatment⁴², suggesting that modifiable risk factors should be investigated, such as lifestyle, which includes level of physical activity and eating habits.

Some methodological limitations should be considered. The sample size was small. Although the RE-ALL-2005 protocol is almost 10 years old, ALL is relatively rare in children. Therefore, sample size could explain the absence of statistical significance of some of the study risk factors. Another potential limitation is the use of BMI/AZ for nutritional status classification since skinfold thicknesses and central obesity measurements seem more accurate⁴³. However, BMI/AZ continues to be the most common and accessible measurement in population studies. Finally, we did not recruit a control group, but the data were compared with those of the general population and of ALL survivors from other centers.

Conclusion

Weight had increased significantly by the end of treatment and overweight persisted in the last follow-up visit. Therefore, the treatment period is a critical phase for nutritional intervention. Analysis of the associated factors indicates that baseline overweight was the main factor associated with overweight at the end of treatment and last follow-up visit, while the other patient (sex and age at admission) and treatment (cranial radiotherapy and corticosteroid therapy) characteristics did not seem to influence the risk of overweight in the study population.

References

1. De Camargo B, De Oliveira Santos M, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715-720. doi:10.1002/ijc.24799.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer in Children & Adolescents.; 2014. http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acs_pc-041787.pdf.
3. Pedrosa F, Lins MM. Lymphoblastic leukemia : a curable disease. *Rev bras saúde Matern infant*. 2002;2(1):63-68.
4. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999:179 pp.
5. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling M V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-1174. doi:10.1182/blood-2012-05-378943.
6. Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-5523. doi:10.1182/blood-2007-10-117150.
7. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: A review of published findings. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2339-2355. doi:10.1200/JCO.2008.21.1953.
8. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1986;8(4):294-299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3467602>. Accessed April 25, 2015.
9. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, DerWeid NX von. Obesity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr blood cancer*. 2008;51(1):118-122. doi:10.1002/pbc.21496.
10. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4639-4645. doi:10.1200/JCO.2008.16.3527.
11. Breene RAL, Williams RM, Hartle J, Gattens M, Acerini CL, Murray MJ. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. *Br J Cancer*. 2011;104(5):746-749. doi:10.1038/bjc.2011.16.

12. Bang K, Seo SY, Lee JW, et al. Evaluation of changes in random blood glucose and body mass index during and after completion of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2012;55(4):121. doi:10.3345/kjp.2012.55.4.121.
13. Oliveira BA, Lins MM, Pedrosa F, Cabral PC, Barbosa JM. Estado nutricional de crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um Centro de Referência. *Rev Nutr, Campinas.* 2013;26(3):271-281.
14. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(3):e704-e715. doi:10.1542/peds.2013-3332.
15. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). 2015. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page2>. Accessed April 26, 2015.
16. WHO. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-Age, Weight-Forage, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age. Methods and Development. (WHO, ed.). Geneva, Switzerland; 2006.
17. WHO. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-667.
18. Yamashita N, Tanaka H, Moriwake T, Nishiuchi R, Oda M, Seino Y. Analysis of linear growth in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Min Metab.* 2002;21:172-178.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamento Familiares 2008-2009: Antropometria E Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes E Adultos Do Brasil. Rio de Janeiro; 2010.
20. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(7):1249-1254. doi:10.1002/pbc.22237.
21. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(7):1204-1209. doi:10.1002/pbc.23010.
22. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr.* 2012;38(1):4. doi:10.1186/1824-7288-38-4.
23. Hansen JA, Stancel HH, Klesges LM, et al. Eating behavior and BMI in adolescent survivors of brain tumor and acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2014;31(1):41-50. doi:10.1177/1043454213515548.

24. Cole CH. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:78-81. doi:10.1111/jpc.12803.
25. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2007;29(5):309-314. doi:10.1097/MPH.0b013e318059c249.
26. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2953-2960. doi:10.1200/JCO.2003.03.068.
27. Gofman I, Ducore J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2009;31(2):101-107. doi:10.1097/MPH.0b013e31818c0120.
28. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1183-1189. doi:10.1200/JCO.2006.07.8709.
29. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2000):1537-1541.
30. Shaw MP, Bath LE, Duff J, Kelnar CJ, Wallace WH. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17(3):231-237. doi:10.1080/088800100276406.
31. Health C on AIASB and GF in, Hernandez LM, Blazer DG. Genes, Behavior, and the Social Environment: Moving Beyond the Nature/Nurture Debate.; 2006.
32. Collins L, Zarzabal LA, Nayiager T, Pollock BH, Barr RD. Growth in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During Treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):e304-e307. doi:10.1097/MPH.0b013e3181ece2bb.
33. Harper RLC, Breene RAL, Gattens M, Williams RM, Murray MJ. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. *Br J Haematol*. 2013;163(4):510-513. doi:10.1111/bjh.12552.
34. Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):582-588. doi:Doi 10.1002/Pbc.20020.
35. Vilela MIOP, Serravite M de O, Oliveira NB, de Brito PC, Ribeiro-Oliveira A, Viana MB. Height Deficit and Impairment of the GH/IGF-1 Axis in Patients

- Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia during Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(1):9-16. doi:10.1159/000343936.
36. Viana MB, Vilela MIOP. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2 Suppl):509-516; discussion 517. doi:10.1002/pbc.21396.
 37. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T. Obesity in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1359-1365. doi:10.1200/JCO.2003.06.131.
 38. Mårky I, Mellander L, Lannering B, Albertsson-Wikland K. A longitudinal study of growth and growth hormone secretion in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(4):258-264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2056970>. Accessed April 14, 2015.
 39. Ross J a, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3558-3562. doi:10.1200/JCO.2004.11.152.
 40. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(4):415-420. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025472>. Accessed April 27, 2015.
 41. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in Body Mass Index and Prevalence of Overweight in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Cranial Irradiation.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918229>. Accessed April 27, 2015.
 42. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-2381. doi:10.1001/jama.2013.6296.
 43. Karlage RE, Wilson CL, Zhang N, et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2015:n/a - n/a. doi:10.1002/cncr.29300.

Table 1. Characteristics of acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).

Characteristic	
Age (years)	Median (IQ)
Baseline	5.2 (3.1-7.9)
End of treatment	7.5 (5.4-10.2)
Last follow-up visit	10.8 (8.2-13.4)
Duration (years)	
Treatment	2.3 (2.3-2.4)
Follow-up	3.0 (1.5-4.4)
From baseline to last follow-up visit	5.3 (3.8-6.7)
Accumulated dosage (mg/m²)	
Prednisone	1205 (1192-1244)
Dexamethasone	783 (663-936)
Corticosteroid	6706 (5845-7758)
Anthracyclines	50 (50-200)
H/A indicator (z-score)*	Mean (SD)
Baseline ^a	-0.04 (1.22)
End of treatment ^b	-0.54 (1.14)
Last follow-up visit ^c	-0.21 (1.03)
Indicator BMI/A (z-score)**	
Baseline ^d	0.10 (1.59)
End of treatment ^e	0.64 (1.33)
Last follow-up visit ^f	0.78 (1.42)
Sex	n (%)
Male	111 (52.9)
Female	99 (47.1)
Baseline age (years)	
≤ 4	81 (38.8)
> 4	128 (61.2)
ALL risk group	
Low risk	139 (66.5)
High risk	70 (33.5)
Cranial radiotherapy	
Yes	16 (7.7)
No	193 (92.3)
Immunophenotyping	
ALL of pre-B cells	52 (24.8)
ALL of pre pre-B cells	130 (61.9)
ALL of T cells	27 (12.9)

Paired Student's t-test: *H/A z-score (p<0.001^{ab}; <0.001^{bc}; 0.025^{ac}); **BMI z-score (p<0.001^{de}; <0.058^{ef}; <0.001^{df}).

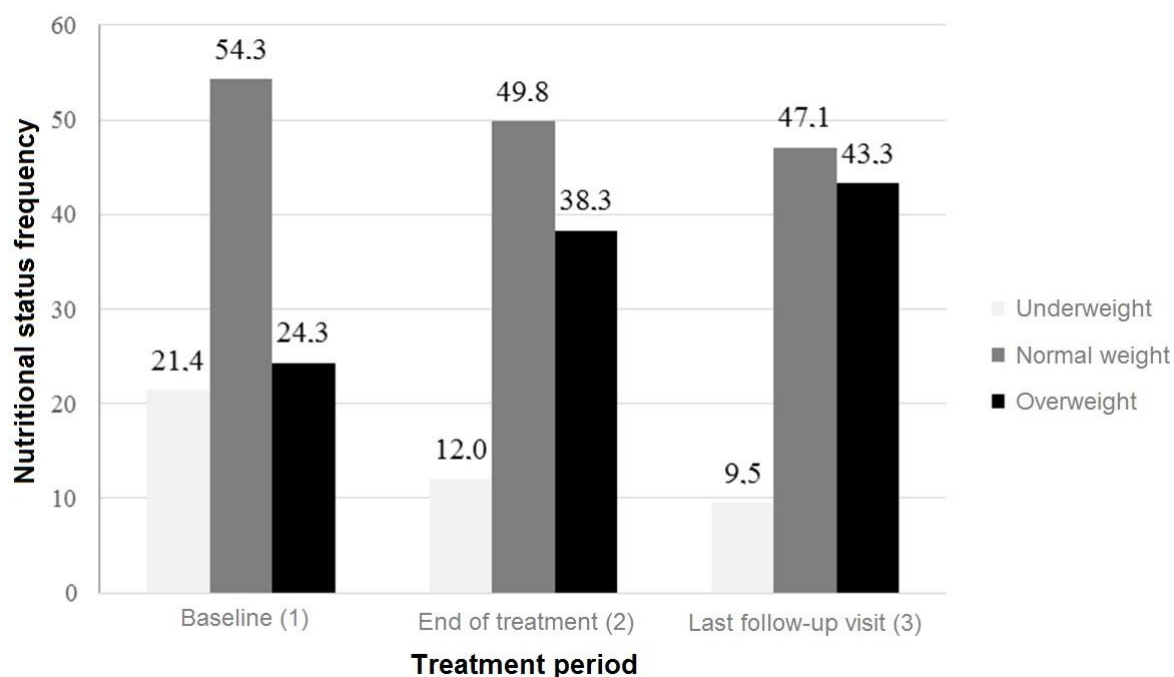


Figure 2. Nutritional status at baseline, end of treatment, and last follow-up visit of acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).

Comparison between (1) and (2): McNemar-Bowker test: $p < 0.001$

Comparison between (1) and (3): McNemar-Bowker test: $p < 0.001$

Comparison between (2) and (3): McNemar-Bowker test: $p = 0.413$

Table 2. Factors associated with overweight at the end of treatment of acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).

Variables	Overweight		Total	OR (95%CI)	p-value
	End of treatment Yes n (%)	No n (%)			
Sex					0,773 ^a
Male	44 (39.6)	67 (60.4)	111 (53.1)	1.13 (0.65-1.98)	
Female	36 (36.7)	62 (63.3)	98 (46.9)	1.0	
Baseline age					1.000 ^a
≤ 4 years	31 (38.3)	50 (61.7)	81 (38.8)	1.0 (0.57-1.77)	
> 4 years	49 (38.3)	79 (61.7)	128 (61.2)	1.0	
Overweight at baseline					<0.001 ^a
Yes	40 (78.4)	11 (21.6)	51 (24.4)	10.7 (5.03-22.88)	
No	40 (25.3)	118 (74.7)	158 (75.6)	1.0	
Linear growth					0.905 ^a
Catch-Down	64 (38.8)	101 (61.2)	165 (78.9)	1.11 (0.56-2.21)	
Catch-Up	16 (36.4)	28 (63.6)	44 (21.1)	1.0	
Risk group					0.010 ^a
Low risk	44 (31.9)	94 (68.1)	138 (66.3)	1.0	
High risk	36 (51.4)	34 (48.6)	70 (33.7)	2.26 (1.25-4.08)	
Cranial radiotherapy					0.462 ^a
Yes	8 (50.0)	8 (50.0)	16 (7.7)	1.68 (0.60-4.67)	
No	72 (37.3)	121 (62.7)	193 (92.3)	1.0	
Corticosteroid dosage					0.233 ^b
1° Tertile	24 (35.3)	44 (64.7)	68 (32.5)	1.0	
2° Tertile	24 (34.3)	46 (65.7)	70 (33.5)	0.96 (0.47-1.93)	
3° Tertile	32 (45.1)	39 (54.9)	71 (34.0)	1.50 (0.76-2.98)	
Anthracycline dosage					0.107 ^a
≤ 50mg/m ²	41 (33.3)	82 (66.7)	123 (58.9)	1.0	
> 50mg/m ²	39 (45.3)	47 (54.7)	86 (41.1)	1.66 (0.94-2.92)	
Treatment duration					0.716 ^b
1° Tertile	24 (35.8)	43 (64.2)	67 (32.1)	1.0	
2° Tertile	28 (40.0)	42 (60.0)	70 (33.5)	1.19 (0.60-2.39)	
3° Tertile	28 (38.9)	44 (61.1)	72 (34.4)	1.14 (0.57-2.27)	

^a Yates correction; ^b Chi-square test for linear trend.

Table 3. Factors associated with overweight at the last follow-up visit in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).

Variables	Overweight Last follow-up visit		Total	OR (95%CI)	p-value
	Yes n (%)	No n (%)			
Sex					0.867 ^a
Male	47 (42.3)	64 (57.7)	111 (52.9)	0.92 (0.53-1.59)	
Female	44 (44.4)	55 (55.6)	99 (47.1)	1.0	
Baseline age					0.768 ^a
≤ 4 years	34 (41.5)	48 (58.5)	82 (39.0)	0.88 (0.50-1.55)	
> 4 years	57 (44.5)	71 (55.5)	128 (61.0)	1.0	
Baseline overweight					<0.001 ^a
Yes	40 (78.4)	11 (21.6)	51 (24.3)	7.70 (3.65-16.2)	
No	51 (32.1)	108 (67.9)	159 (75.7)	1.0	
Linear growth					0.109 ^a
Catch-Down	62 (48.1)	67 (51.9)	129 (61.4)	1.66 (0.94-2.94)	
Catch-Up	29 (35.8)	52 (64.2)	81 (38.6)	1.0	
Risk group					0.995 ^a
Low risk	60 (43.2)	79 (56.8)	139 (66.5)	1.0	
High risk	31 (44.3)	39 (55.7)	70 (33.5)	1.05 (0.59-1.88)	
Cranial radiotherapy					0.768 ^a
Yes	8 (50.0)	8 (50.0)	16 (7.6)	1.34 (0.48-3.71)	
No	83 (42.8)	111 (57.2)	194 (92.4)	1.0	
Corticosteroid dosage					0.131 ^b
1° Tertile	37 (53.6)	32 (46.4)	69 (32.9)	1.0	
2° Tertile	25 (35.7)	45 (64.3)	70 (33.3)	0.63 (0.33-1.22)	
3° Tertile	29 (40.8)	42 (59.2)	71 (33.8)	0.78 (0.41-1.50)	
Anthracycline dosage					0.433 ^a
≤ 50mg/m ²	57 (46.0)	67 (54.0)	124 (59.0)	1.0	
> 50mg/m ²	34 (39.5)	52 (60.5)	86 (41.0)	0.77 (0.44-1.34)	
Time since diagnosis					0.243 ^b
1° Tertile	34 (49.3)	35 (50.7)	69 (32.9)	1.0	
2° Tertile	29 (41.4)	41 (58.6)	70 (33.3)	0.73 (0.37-1.43)	
3° Tertile	28 (39.4)	43 (60.6)	71 (33.8)	0.67 (0.34-1.31)	

^a Yates' correction; ^b Chi-square test for linear trend.

Table 4. Logistic regression analysis: factors associated with Overweight at end of treatment and overweight at the last follow-up visit in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a reference center in the Brazilian Northeast region (Recife-PE, 2005-2013).

Variable	Overweight End of treatment			
	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Baseline overweight		<0.001		<0.001
Yes	10.7 (5.03-22.88)		12.2 (5.5-27.0)	
No	1.0		1.0	
Risk group		0.010		0.031
Low risk	1.0		1.0	
High risk	2.26 (1.25-4.08)		2.89 (1.1-7.6)	
Anthracycline		0.107		
≤ 50mg/m ²	1.0		1.0	0.560
> 50mg/m ²	1.66 (0.94-2.92)		0.76 (0.30-1.94)	
Variable	Overweight Last follow-up visit			
	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Baseline overweight		<0.001		<0.001
Yes	7.70 (3.65-16.2)		8.50 (3.93-18.40)	
No	1.0		1.0	
Linear growth		0.109		0.036
Catch-Down	1.66 (0.94-2.94)		2.02 (1.05-3.88)	
Catch-Up	1.0		1.0	
Corticosteroid dosage		0.131		0.106
1° Tertile	1.0		1.0	
2° Tertile	0.63 (0.33-1.22)		0.53 (0.25-1.11)	
3° Tertile	0.78 (0.41-1.50)		0.48 (0.23-1.02)	

OR: Odds ratio.

5 Evolução do índice de massa corporal em crianças e adolescentes durante tratamento da leucemia linfóide aguda

Introdução

As leucemias são as neoplasias mais comuns da infância, correspondendo a cerca de 34% dos cânceres entre os menores de 15 anos¹, dentre estas a leucemia linfóide aguda (LLA) representa cerca de 80% dos casos². A LLA é a denominação dada a um grupo heterogêneo de leucemias, onde existe a substituição dos elementos medulares e sanguíneos normais por células imaturas denominadas blastos. Esse grupo de doença possui algumas características em comum, tais como a morfologia celular e a presença de marcadores linfóides³.

A utilização de agentes antileucêmicos e a melhora nos cuidados de suporte nos protocolos clínicos contemporâneos melhoraram a taxa de sobrevivência em 5 anos da LLA infantil para mais de 85% nos países desenvolvidos⁴. Esses avanços no tratamento significam que para cada dez crianças com diagnóstico de LLA, mais de oito agora sobrevivem por cinco anos ou mais, em comparação com quase zero na década de 60^{4,5}.

Apesar do tratamento ter o objetivo de inibir o crescimento celular de forma a eliminar a neoplasia, muitas vezes esta ação não é restrita à área afetada, e, assim, tanto a própria doença como os procedimentos terapêuticos utilizados possuem o potencial de causar uma série de efeitos a longo prazo na saúde do sobrevivente⁶. Dentre estes, o excesso de peso se apresenta de maneira crescente entre os sobreviventes de LLA com importantes consequências a longo prazo, devido sua associação com o aumento da morbimortalidade, principalmente o aumento do risco cardiovascular⁷, bem como suas consequências sociais, psicológicas e econômicas⁸.

Diante disto, há um crescente interesse na saúde e qualidade de vida dos pacientes tratados para LLA, uma vez que os efeitos a longo prazo podem traduzir-se em um problema ainda maior para os serviços de saúde. Porém, a

maioria dos estudos são realizados em países desenvolvidos e focam no risco de excesso de peso após o término do tratamento com protocolos mais antigos. Por isso, o presente estudo objetiva avaliar a evolução do escore Z do índice de massa corporal-para-idade (ZIMC/I) durante o tratamento ativo, com um protocolo contemporâneo que utiliza menor dose de radioterapia craniada (RTC) e quimioterapia mais intensiva, realizado em região com recursos limitados, pois prevenir o ganho de peso excessivo durante tratamento ativo pode ser mais efetivo que tratar o excesso de peso no sobrevivente.

Métodos

Estudo retrospectivo do tipo série de casos, com dados do diagnóstico (*baseline*) ao término do tratamento, realizado na Unidade de Oncologia Pediátrica de um centro de referência do Nordeste do Brasil com pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA), tratados conforme o protocolo LLA–RE–2005 (Leucemia linfóide aguda-Recife-2005) entre 1 de agosto de 2005 e 30 de outubro 2014. Foram excluídos os pacientes que não tinham concluído o tratamento ativo; os que apresentaram recaída da doença e os que realizaram transplante de medula óssea (devido objetivo de avaliar apenas o efeito primário do tratamento); e os com síndrome de Down (devido padrão de crescimento diferenciado). A amostra do estudo foi composta então por 210 sobreviventes de LLA (Figura 1).

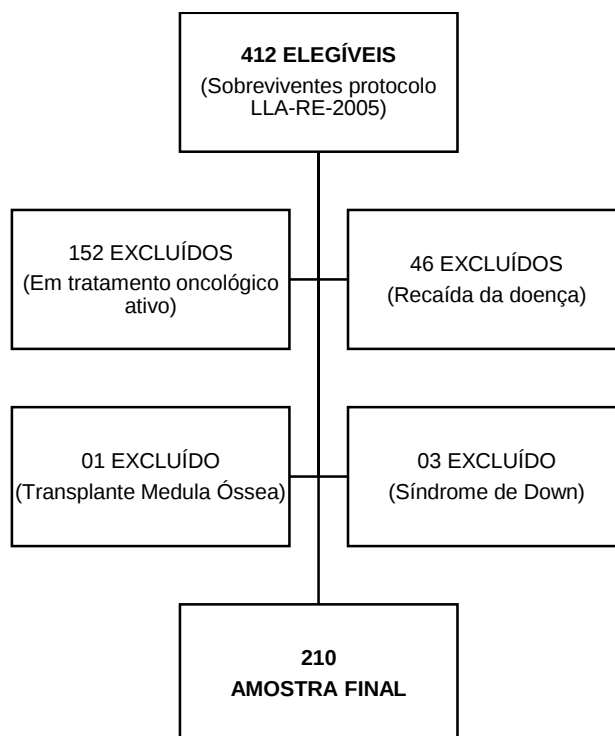


Figura 1. Critérios de elegibilidade para composição da amostra do estudo.

Protocolo

Os pacientes foram tratados conforme protocolo LLA-RE-2005 que se encontra em uso desde agosto de 2005. A intensidade terapêutica é definida de acordo com o risco de recaída da doença segundo o *National Cancer Institute* (NCI) em dois grupos: alto e baixo risco⁹. Os pacientes de baixo risco são submetidos a seis fases de tratamento (indução, consolidação, manutenção primária, reindução, manutenção A e B) com duração em média de 120 semanas. Os pacientes de alto risco recebem um curso adicional da reindução, totalizando 7 fases. Os quimioterápicos utilizados durante as diversas fases são: prednisona, dexametasona, vincristina, daunoblastina, asparaginase,

ciclofosfamida, ara-c, mercaptopurina e metrotexate, sendo que para cada fase são utilizadas drogas e dosagens específicas. A terapia direcionada ao SNC é composta de quimioterapia intratecal para todos os casos. A radioterapia craniana é reservada apenas para os pacientes com mais de 4 anos de idade e que ao diagnóstico tenham doença no SNC, ou sejam imunofenotipo T com mais que 100.000 leucócitos.

Procedimentos

Os dados antropométricos foram coletados de forma secundária a partir do prontuário eletrônico do paciente (PEP) em cada fase do tratamento incluindo *baseline* (admissão na Unidade de Oncologia Pediátrica), indução, consolidação, manutenção primária, reindução, manutenção A, manutenção B e término do tratamento.

Dado clínicos

Dentre as variáveis de interesse coletou-se em cada fase de tratamento – idade, peso e altura; e no *baseline* – sexo, classificação pela imunofenotipagem (LLA de células pré pré-B, pré-B e T) e grupo de risco segundo NCI (baixo e alto risco); e ao término – aplicação ou não de RTC e dose acumulada (mg/m^2) de corticóides e antraciclina.

Em relação a aplicação de RTC, devido a limitada quantidade de pacientes que receberam RTC e as doses serem padronizadas a 18Gy, a exposição foi classificada apenas como sim/não. As dosagens (em mg/m^2) de prednisona e dexametasona (multiplicada por 7 para se aproximar ao equivalente de prednisona) utilizadas foram somadas para determinar a exposição cumulativa. Foram excluídos deste cálculo as doses de corticóides utilizados para tratamento de eventos comuns da infância. No referido protocolo, os pacientes recebem por um mês doses diárias de corticóides na fase de indução, seguida de pulsos na fase de manutenção. As dosagens de antraciclina foram somadas para determinar a exposição ($\leq 50\text{mg/m}^2$ e $> 50\text{mg/m}^2$).

Dados antropométricos

Os dados antropométricos foram obtidos do PEP, cuja aferição e registro ocorre diariamente pela equipe de enfermagem seguindo os protocolos pré-estabelecidos. Para avaliação antropométrica foram obtidos sexo, idade (em meses), peso (em quilos) e altura (em centímetros) em cada fase de tratamento. Segundo protocolo do serviço, para os menores de dois anos o peso é aferido em balança pediátrica eletrônica (Welmy®, 109-E, São Paulo, SP, Brasil) de precisão de 0,100kg e capacidade para 15,0kg e a estatura, em posição horizontal, por meio de infantômetro com 120cm de comprimento e 0,1cm de precisão. Os pacientes maiores de dois anos têm seus pesos aferidos em balança digital (Welmy®, W-300A, São Paulo, SP, Brasil) com precisão de 100g e capacidade de até 200kg e a altura medida com o antropômetro acoplado à balança.

O diagnóstico nutricional foi realizado a partir do ZIMC/I, segundo sexo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde^{10,11} e empregando-se o programa WHO AnthroPlus® versão 3.2.2. Para os maiores de 19 anos, o escore Z de IMC/I (ZIMC/I) foi calculado segundo a referência da OMS^{10,11} considerando idade igual a 19 anos para efetuar os cálculos necessários. Considerou-se excesso de peso ZIMC/I > 1 desvio-padrão. A variação do ZIMC/I (Δ ZIMC/I) em cada fase foi obtida a partir da diferença entre o valor final da respectiva fase e o valor final da fase anterior.

Análises estatísticas

Os dados foram obtidos através de relatórios do PEP em formato de planilha eletrônica do programa Excel para Windows® e posteriormente transferidos ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 13.0. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov Smirnov. As que apresentaram distribuição compatível com a distribuição normal foram descritas na forma de média e desvio-padrão (DP), enquanto as não normais, como mediana e intervalos interquartílicos (IQ). Foram

avaliadas as mudanças longitudinais no ZIMC/I, Δ ZIMC/I e nas frequências de excesso de peso durante as fases de tratamento.

A comparação entre as frequências de excesso de peso em cada fase com a frequência do *baseline* foi realizada com aplicação do teste de McNemar, enquanto a comparação das médias ZIMC/I (distribuição aproximadamente normal) entre o *baseline* e o término foram feitas através com aplicação do teste t de Student pareado. Posteriormente, conduziu-se o teste t para uma amostra (*one sample t test*) para avaliar se o ZIMC/I ou Δ ZIMC/I de cada fase foi significativamente diferente de zero. Para comparar a Δ ZIMC/I (distribuição aproximadamente normal), entre grupos independentes em cada fase de tratamento utilizou-se o teste t de Student, considerando sexo (masculino, feminino), idade ao diagnóstico (≤ 4 anos e > 4 anos), grupo de risco da LLA (baixo risco e alto risco) e excesso de peso no *baseline* (sim, não).

O método de regressão logística foi utilizado para estimar se o ZIMC/I do *baseline* ou Δ ZIMC/I de cada fase contribuíram para o excesso de peso ao término do tratamento. Foram estimadas as razões de produtos cruzados - odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Adotou-se nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética em pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Protocolo nº 4037-14, em maio de 2014.

Resultados

Entre os 210 pacientes incluídos na amostra a maioria era do sexo masculino (52,9%), com idade ao *baseline* maior que 4 anos (61,2%), classificados no grupo de baixo risco (66,3%) e com imunofenotipagem com células tipo pré pré-B (61,9%). Apenas 7,7% realizaram RTC. A análise da idade ao término aponta para pacientes em fase pré-púbere (Tabela 1).

As análises das frequências de excesso de peso durante o tratamento estão descritas na figura 1. Ao diagnóstico, 24,3% da amostra apresentava

excesso de peso, contudo, houve uma tendência ao aumento destas frequências durante todo o tratamento, com diferenças estatisticamente significantes quando comparadas a frequência do *baseline* ($p < 0,05$) (Figura 2). Ao final da indução, fase inicial do tratamento, houve um aumento na frequência de excesso de peso (37,6%), seguida de diminuição nas fases de consolidação (32,9%) e manutenção primária (31,9%). Na reindução e manutenção A, houve novo aumento nas frequências (34,3% e 49,5%, respectivamente), seguida de uma diminuição nas fases seguintes (manutenção B – 36,7% e término do tratamento – 38,3). Porém, durante todo o tratamento estas frequências foram superiores as descritas no *baseline* (Figura 2).

Entre os pacientes que iniciaram o tratamento sem excesso de peso, 25,3% o apresentaram ao término, enquanto que entre os com excesso de peso no *baseline*, 78,4% o mantiveram ($p < 0,001$) (Dados não mostrados em tabelas).

As análises longitudinais do ZIMC/I apontam para tendência semelhante (Tabela 2 e 3). A tabela 2 descreve a média e desvio-padrão do ZIMC/I durante cada fase de tratamento. Ao *baseline*, o valor médio de ZIMC não foi estatisticamente diferente ($p = 0,415$) do ZIMC médio da referência da OMS (Escore Z = 0). Enquanto que nas demais fases esses valores foram estatisticamente maiores que zero ($p < 0,05$), evidenciando uma tendência ao incremento de ZIMC durante o tratamento para LLA (Tabela 2). As fases com maiores médias foram indução, manutenção (A e B) e término, cujas médias de ZIMC/I corresponderam aos percentis 72, 83, 73 e 74, respectivamente, sugerindo que tanto durante como ao término do tratamento, os pacientes possuem maior IMC/I que a população de referência. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as médias de ZIMC/I de cada fase e o sexo ($p > 0,05$) (Tabela 2).

A análise da variação de ZIMC/I (Δ ZIMC/I) durante o tratamento indica que houve incremento significativo de maior magnitude na indução ($\Delta = 0,47$; $p < 0,001$) e manutenção A ($\Delta = 0,46$; $p < 0,001$), porém decréscimo significativo na consolidação ($\Delta = -0,13$; $p = 0,014$) e manutenção B ($\Delta = -0,36$; $p < 0,001$). No período como um todo houve um incremento significativo de 0,57 ($p < 0,001$). Em

relação aos fatores associados, encontrou-se incremento de Δ ZIMC/I no período como um todo entre os pacientes com idade > 4 anos no diagnóstico (Δ = 0,72; $p=0,014$); na fase da indução entre os do grupo de baixo risco (Δ = 0,65; $p=0,004$); na fase da indução e no tratamento como um todo entre aqueles que não apresentavam excesso de peso no *baseline* (Δ = 0,68; $p<0,001$; Δ = 0,75; $p<0,001$, respectivamente) (Tabela 3).

Foi conduzido uma análise de regressão logística para avaliar a associação do ZIMC/I do *baseline* e o Δ ZIMC/I durante cada fase de tratamento sobre a chance de desenvolver excesso de peso ao término. Obteve-se que a cada unidade de escore Z de ZIMC/I do diagnóstico há um aumento de 3,5 (IC95% 2,44-5,14; $p<0,001$) na chance de desenvolver excesso de peso ao término. Enquanto que com o aumento de uma unidade de escore Z da Δ ZIMC/I na fase de manutenção e no período como um todo, há um aumento nesta chance de 1,62 (IC95% 1,22-2,13; $p=0,001$) e de 1,40 (IC 95% 1,08-1,80; $p=0,013$), respectivamente (Tabela 4).

Discussão

O excesso de peso é um problema crescente entre crianças e adolescentes saudáveis no mundo todo^{12,13}, tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, e está relacionada com uma alta taxa de morbidade e mortalidade¹³. A frequência descrita no *baseline* (24,3%) aponta para esta tendência. O excesso de peso encontrado apesar de ligeiramente próximo ao esperado a população brasileira (5-9 anos: 33,5%; 10-19 anos: 20,5%)¹⁴, foi quase o dobro do descrito por Leal et al.¹⁵ em estudo de base populacional com crianças e adolescentes pernambucanos (13,3%). Essa tendência epidêmica do excesso de peso leva a preocupações adicionais posto que além das doenças crônicas não transmissíveis bem conhecidas, ainda afeta a incidência de câncer e a cura¹⁶. Segundo Butturini et al.¹⁷, a obesidade ao diagnóstico prediz independentemente a probabilidade de recaída e cura em pacientes com LLA.

A análise longitudinal das frequências de excesso de peso ao longo do tratamento revela que todas as fases evidenciaram maiores percentuais quando comparadas as do *baseline*, variando entre 31,9% a 49,5%. A maioria das frequências encontravam-se acima da tendência nacional relatada pela última pesquisa brasileira de base populacional¹⁴. Withycombe et al.¹⁸ em estudo do *Children's Oncology Group*, com 1736 pacientes durante o tratamento, descreveram percentuais crescentes durante as fases do tratamento. Estes dados sugerem, então, que a LLA ou seu tratamento, de fato, contribuem para maior frequência de excesso de peso que a esperada, e, portanto, independentemente de sua etiologia, pode trazer repercussões a saúde a longo prazo e precisa ser tratado.

As análises longitudinais das médias dos ZIMC/I e da Δ ZIMC/I durante as fases do tratamento corroboram com estes achados. No *baseline*, a média de ZIMC/I foi menor que a descrita em outras coortes de sobrevivente de LLA¹⁹⁻²³ tratados em países desenvolvidos e correspondeu ao percentil 54 da população de referência. Contudo, houve tendência a maior ZIMC/I e Δ ZIMC/I nas fases de indução e manutenção, sem retorno aos valores iniciais de ZIMC/I ao término do tratamento. Tendência similar já foi descrita anteriormente^{21,23}, contudo, diferenças podem ser atribuídas a diversidade de protocolos terapêuticos utilizados e de curvas de referência adotadas bem como ao tamanho amostral.

A evidência de risco de obesidade após tratamento de LLA entre sobreviventes tratados com protocolos mais antigos encontra-se bem descrita na literatura. No entanto, após a década de 90, a dose de RTC foi reduzida e reservada para pacientes de alto risco, enquanto nos de baixo risco foi substituída pela quimioterapia intratecal associada a quimioterapia sistêmica mais intensiva⁵. Apesar dessas mudanças, vários estudos ainda apontam para risco de obesidade mesmo entre os protocolos mais modernos¹⁸⁻²³.

Duas coortes retrospectivas apontam resultados semelhantes aos do presente estudo. Zhang et al.²⁴ e Esbenshade et al.²¹, em coorte retrospectiva com pacientes diagnosticados com LLA após a década de 80, descreveram rápido ganho ponderal durante a indução e nos primeiros meses da terapia de

manutenção. Recente metanálise²⁸, realizada com 21 artigos referentes a 1791 sobreviventes de LLA, descreveu variação do ZIMC do *baseline* de -0,64 a 0,64 entre os estudos e um aumento significativo no ZIMC ($\Delta=0.81$) entre o diagnóstico e o final do tratamento. Quando diferentes fases foram consideradas, os autores observaram rápido ganho ponderal durante a indução ($\Delta=0.67$) e manutenção ($\Delta=0.34$), porém este último sem significância estatística.

Nas fases de indução e manutenção do protocolo RE-LLA-2005, bem como em outros protocolos para o tratamento da LLA, os pacientes recebem doses de corticóides que podem promover retenção de sódio e fluidos, além de estimular o apetite e aumentar a ingestão alimentar, contribuindo de uma forma ou de outra para o ganho ponderal excessivo. Os corticóides administrados como parte do protocolo de tratamento LLA em ciclos de longo prazo são conhecidos por desempenhar um papel crítico na regulação do consumo, armazenamento e mobilização de energia²⁵.

Estudo realizado por Jansen et al.²⁶, com 16 pacientes diagnosticado com LLA, avaliou o IMC, a ingestão energética e a atividade física durante a terapia de manutenção com dexametasona e obteve que o ganho ponderal ocorreu devido aumento na ingestão calórica e diminuição na atividade física. Nesse mesmo sentido, Reilly et al.²⁷ avaliou a ingestão energética de 26 paciente durante e após terapia com corticóide, e concluiu que este uso aumentou acentuadamente o consumo de energia e contribui para o excesso de peso. Contudo, não existe evidências suficientes na literatura sobre o efeito dos corticóides no desenvolvimento de excesso de peso entre os sobreviventes de LLA, e se esse efeito perdura após tratamento ativo²⁵.

Outro fator pouco explorado é a adoção dos pais por um estilo de vida sedentário e com dietas mais permissiva após o diagnóstico de câncer. Estes fatores psicossociais juntamente com as tendências epidêmicas da obesidade na infância podem ter um impacto sobre o estilo de vida após tratamento ativo. Assim, é importante que medidas adotadas para prevenir o ganho ponderal excessivo nesta população sejam direcionadas não apenas para os sobreviventes mas sobretudo para suas famílias²⁴.

A evolução do ZIMC de acordo com algumas características dos pacientes foram analisadas e mostram que o seu incremento ocorreu em maior escala na fase de indução entre aqueles de baixo risco e sem excesso de peso ao *baseline*, enquanto que na análise do período como um todo, entre os com > 4 anos ao diagnóstico e sem excesso de peso ao *baseline*. Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação ao sexo. Segundo recente metanálise, o ganho ponderal nesta população parece ser um pouco maior entre o sexo feminino e ocorrer independente do estado nutricional ao início do tratamento. Porém, os pacientes com menores ZIMC/I ao diagnóstico evidenciam maior incremento ($\Delta=1,55$) e este comportamento se mantém após o término do tratamento²⁸.

A análise da contribuição do ZIMC/I ao *baseline* e da Δ ZIMC/I em cada fase de tratamento para chance do excesso de peso ao término do tratamento mostrou contribuição significativa apenas do escore ZIMC/I do *baseline* e da Δ ZIMC/I na fase de manutenção e da Δ ZIMC/I do tratamento como um todo. Achados semelhantes aos de Zhang et al.²⁴ que demonstrou que quanto maior o escore Z do *baseline* e maior o incremento durante tratamento, maior a chance de excesso de peso ao seu término.

A manutenção foi uma das fases de maior incremento de ZIMC/I podendo ser considerada uma fase ideal para prevenção do ganho ponderal excessivo. Contudo, considerações específicas devem ser dadas a pacientes que ainda estejam se recuperando dos efeitos colaterais do tratamento. Devem ser consideradas nesta fase a promoção de um estilo de vida saudável baseado na prática de atividade física e redução nas atividades sedentárias, associada a uma alimentação saudável. O objetivo deve ser a prevenção do ganho de peso excessivo, visto que prevenir o ganho de peso excessivo durante tratamento ativo pode ser mais efetivo que tratar o excesso de peso no sobrevivente. Teoricamente, a criança está em fase de crescimento e têm a possibilidade de gastar muito mais energia em atividades de lazer do que os adultos²⁹.

O objetivo da intervenção nutricional deve ser limitar a velocidade de ganho ponderal por meio de educação nutricional voltada para uma alimentação

saudável com menos calorias vazias e estímulo à prática de atividade física com recomendação médica. As metas dessa fase devem levar em consideração a presença de fatores potencialmente associados a maior risco (sexo, idade e estado nutricional ao diagnóstico, dose acumulada de corticóide e aplicação de RTC) e ainda possíveis comorbidades associadas, devendo ser estabelecidas em conjunto com paciente, família e equipe multidisciplinar.

Apesar da maioria dos estudos indicarem que a manutenção é a fase de maior risco para o ganho ponderal excessivo, ainda não há evidências suficientes que indiquem se esse padrão de crescimento persiste no follow-up. Portanto, é importante o seguimento após tratamento ativo para determinar se a tendência ao ganho ponderal excessivo persiste.

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas. Um reduzido número de sobreviventes compôs a amostra, pois apesar do protocolo RE-LLA-2005 ter quase 10 anos de existência, a LLA é um evento relativamente raro na infância. Desta forma, o tamanho amostral pode ter sido o responsável pela falta de significância estatística de alguns fatores de risco estudados. Outra potencial limitação refere-se ao uso do ZIMC/I para classificação do excesso de peso posto que as pregas cutâneas e as medidas de adiposidade central parecem ter melhor desempenho³⁰. Contudo, o ZIMC/I continua sendo a medida mais utilizada e acessível nos estudos de base populacional. E por fim, não foi recrutado grupo controle, mas os dados foram comparados com a população geral ou estudo com sobreviventes de LLA de outros centros.

Conclusão

A análise longitudinal nas frequências de excesso de peso e nas médias de ZIMC/I e Δ ZIMC/I revela ganho ponderal importante durante todo o tratamento, sendo a indução e manutenção as fases de maior incremento. A manutenção pode ser considerada uma fase ideal para prevenção do ganho ponderal excessivo, com ressalvas naqueles pacientes que ainda estejam se recuperando dos efeitos colaterais do tratamento.

Agradecimentos

A Hélio Monteiro e a Iannê Feitosa pela cooperação com a obtenção dos dados no serviço.

Abreviaturas e siglas

DP - Desvio-padrão

IQ - Intervalo interquartílicos

LLA - Leucemia linfóide aguda

NCI - National Cancer Institute

PEP - Prontuário eletrônico do paciente

Protocolo LLA-RE-2005 – Protocolo Leucemia linfóide aguda-Recife-2005

OR - odds ratio

RTC - Radioterapia craniada

ZIMC/I - Escore Z do índice de massa corporal-para-idade

Δ ZIMC/I - Variação do ZIMC/I

Referências

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(4):277–285. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
2. American Cancer Society. *Cancer in Children & Adolescents.*; 2014.
3. Cristofani L. Leucemia linfóide aguda. In: *Neoplasias da criança e do adolescente.* Barueri-SP: Manole; 2012:3–18.
4. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling M V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120(6):1165–1174. doi:10.1182/blood-2012-05-378943.
5. Cole CH. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:78–81. doi:10.1111/jpc.12803.
6. Ness KK, Gurney JG. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:279–302. doi:10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144049.
7. De Oliveira BA, Mendes Lins M, Pedrosa F, Coelho Cabral P, Barbosa JM. Estado nutricional de crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um Centro de Referência da Região Nordeste do Brasil. *Rev Nutr.* 2013;26(3):271–281. doi:10.1590/S1415-52732013000300002.
8. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular Risk Factors in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):424–430. doi:10.1097/00043426-200110000-00007.
9. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). 2015. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page2>. Acessado abril 26, 2015.
10. WHO. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development.* (WHO, org.). Geneva, Switzerland; 2006.
11. WHO. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660–667.
12. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:21–31. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6915.

13. De Oliveira CL, De Mello MT, Cintra I de P, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr.* 2004;17(2):237–245. doi:10.1590/S1415-52732004000200010.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. *Pesquisa de Orçamento Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil.* Rio de Janeiro; 2010.
15. Leal VS, Lira PIC De, Oliveira JS, et al. Excesso de peso em crianças e adolescentes no Estado de Pernambuco, Brasil: prevalência e determinantes. *Cad Saude Publica.* 2012;28(6):1175–1182. doi:10.1590/S0102-311X2012000600016.
16. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579–591. doi:10.1038/nrc1408.
17. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2063–2069. doi:10.1200/JCO.2006.07.7792.
18. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(7):1249–1254. doi:10.1002/pbc.22237.
19. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(7):1204–1209. doi:10.1002/pbc.23010.
20. Karakurt H, Sarper N, Kılıç SÇ, Gelen SA, Zengin E. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. *Pediatr Hematol.* 2012;29(6):551–561. doi:10.3109/08880018.2012.708892.
21. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):372–378. doi:10.1002/pbc.22782.
22. Harper RLC, Breene RAL, Gattens M, Williams RM, Murray MJ. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. *Br J Haematol.* 2013;163(4):510–513. doi:10.1111/bjh.12552.
23. Zhang F, Rodday A, Kelly M. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood* 2014;14(January):1263–1269. doi:10.1002/pbc.
24. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1263–1269. doi:10.1002/pbc.24960.

25. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e704–e715. doi:10.1542/peds.2013-3332.
26. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: Increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*. 2009;17(1):103–106. doi:10.1007/s00520-008-0531-0.
27. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. *Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia.*; 2001. doi:10.1210/jcem.86.8.7764.
28. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;14(5):n/a – n/a. doi:10.1002/pbc.25519.
29. Sichieri R, Souza RAD. Estratégias para prevenção da obesidade em crianças e adolescentes. *Cad Saude Publica*. 2008;24(2):s209–s223. doi:10.1590/S0102-311X2008001400002.
30. Karlage RE, Wilson CL, Zhang N, et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2015:n/a – n/a. doi:10.1002/cncr.29300.

Tabela 1. Características de crianças e adolescentes tratados para LLA em centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).

Característica	Mediana (IQ)
Idade ao <i>baseline</i> (anos)	5,2 (3,1-7,9)
Idade ao término do tratamento (anos)	7,5 (5,4-10,2)
Tempo de tratamento (anos)	2,3 (2,3-2,4)
Dose acumulada (mg/m²)	
Prednisona	1205 (1192-1244)
Dexametasona	783 (663-936)
Corticóide	6706 (5845-7758)
Antraciclinas	50 (50-200)
Sexo	n (%)
Masculino	111 (52,9)
Feminino	99 (47,1)
Idade baseline	
≤ 4 anos	81 (38,8)
> 4 anos	128 (61,2)
Grupo de risco da LLA	
Baixo risco	139 (66,5)
Alto risco	70 (33,5)
Radioterapia craniana	
Sim	16 (7,7)
Não	193 (92,3)
Imunofenotipagem	
LLA de células Pré-B	52 (24,8)
LLA de células Pré Pré-B	130 (61,9)
LLA de células T	27 (12,9)

LLA: Leucemia linfóide aguda.

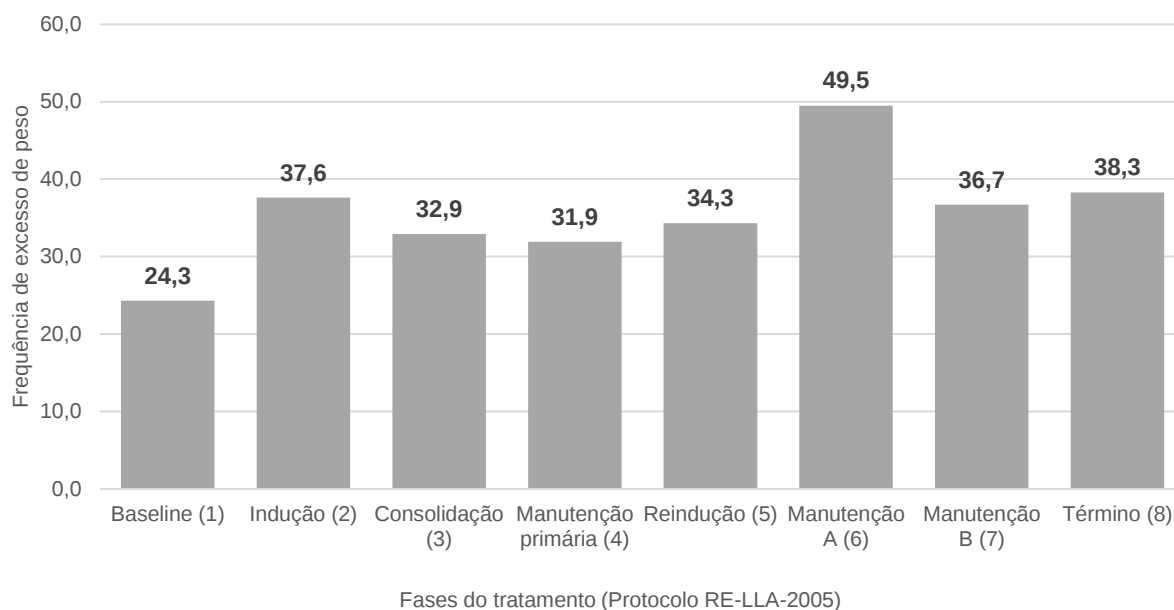


Figura 2. Frequência de excesso de peso durante tratamento entre crianças e adolescentes tratados para LLA em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).

Teste McNemar-Bowker: Comparação de (1) e (2), $p < 0,001$; (1) e (3), $p = 0,004$; (1) e (4), $p = 0,011$; (1) e (5), $p = 0,002$; (1) e (6), $p < 0,001$; (1) e (7), $p < 0,001$; (1) e (8), $p < 0,001$.

Tabela 2. Média e desvio-padrão do escore Z de IMC/I entre crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA durante tratamento em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).

	n	Baseline	Final da indução	Final da consolidação	Final da manutenção primária	Final da reindução	Final da manutenção A	Final da Manutenção B	Término do tratamento
Escore Z IMC/I, média (DP)									
Todos ^(*) ^(**)	210	0,10±1,6 ^(**)	0,57±1,3 [†]	0,44±1,3 [†]	0,40±1,2 [†]	0,50±1,3 [†]	0,96±1,4 [†]	0,60±1,3 [†]	0,64±1,3 ^{†(**)}
Sexo^(***)									
Masculino	111	0,30±1,9	0,69±1,4	0,54±1,5	0,46±1,3	0,56±1,4	1,10±1,4	0,68±1,5	0,70±1,4
Feminino	99	-0,11±1,2	0,44±1,2	0,32±1,01	0,32±1,1	0,44±1,2	0,79±1,2	0,52±1,22	0,57±1,2

^(*)One sample t test (hipótese nula: média de escore Z =0): [†]p=<0,001.

^(**) Teste t pareado entre *baseline* e término do tratamento: p<0,001.

^(***)Teste t de Student: Não houve diferenças entre os sexos (p>0,05).

IMC/I: Índice de massa corporal-para-idade; LLA: Leucemia linfóide aguda.

Tabela 3. Variação do ZIMC/I e fatores associados entre crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA durante tratamento em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).

Variável	n	Indução	Consolidação	Manutenção primária	Reindução	Manutenção A	Manutenção B	Durante todo tratamento
Incremento de escore Z IMC/I (Δ ZIMC/I), média (DP)								
Todos ^(*)	210	0,47±1,2 [⊥]	-0,13±0,8 [‡]	-0,04±0,5	0,11±0,6 [‡]	0,46±0,8 [‡]	-0,36±0,9 [#]	0,57±1,34 [⊥]
Sexo ^(**)								
Masculino	111	0,39±1,5	-0,15±0,9	-0,08±0,6	0,10±0,6	0,55±0,8	-0,43±0,8	0,40±1,6
Feminino	99	0,56±0,9	-0,12±0,7	0,00±0,4	0,11±0,5	0,36±0,8	-0,28±0,9	0,69±1,0
Idade ao diagnóstico ^(**)								
≤ 4 anos	82	0,36±1,6	-0,23±0,8	-0,05±0,5	0,09±0,5	0,49±0,9	-0,48±1,0	0,25±1,7 ^{‡‡}
> 4 anos	128	0,54±0,9	-0,08±0,8	-0,03±0,6	0,12±0,6	0,44±0,7	-0,28±0,8	0,72±1,1 ^{‡‡}
Grupo de risco da LLA ^(**)								
Baixo risco	139	0,65±1,3 [†]	-0,14±0,8	-0,10±0,5 [†]	0,13±0,6	0,41±0,8	-0,47±0,9 [‡]	0,52±1,4
Alto risco	70	0,13±1,0 [†]	-0,13±0,9	0,08±0,5 [†]	0,08±0,5	0,53±0,8	-0,11±0,8 [‡]	0,61±1,1
Excesso de peso <i>baseline</i> ^(**)								
Sim	51	-0,18±1,7 [§]	-0,13±0,7	-0,04±0,4	0,01±0,5	0,55±0,8	-0,37±0,8	-0,12±1,9 [§]
Não	159	0,68±1,0 [§]	-0,14±0,8	-0,04±0,6	0,14±0,6	0,43±0,8	-0,35±0,9	0,75±1,03 [§]

(*)One sample t test (hipótese nula: média do incremento de escore Z =0): [⊥]p=<0,001; [‡]p=0,014; ^{‡‡}p=0,007; ^{‡‡‡}p=<0,001; [#]p=<0,001.

(**)Teste t de Student: ^{‡‡}p=0,014; [†]p=0,004; ^{††}p=0,021; ^{‡‡‡}p=0,005; [§]p<0,001; ^{‡‡‡‡}p=0,016

IMC/I: Índice de massa corporal-para-idade; LLA: Leucemia linfóide aguda.

Tabela 4. Fatores associados ao excesso de peso ao término do tratamento de LLA em um centro de referência do Nordeste do Brasil (Recife-PE, 2005-2013).

Variável	Excesso de peso	Valor de p
	Término do tratamento OR (IC95%)	
Escore ZIMC/I <i>baseline</i>	3,5 (2,44-5,14)	<0,001
Δ ZIMC/I na indução	0,82 (0,63-1,04)	0,102
Δ ZIMC/I na consolidação	1,14 (0,80-1,62)	0,466
Δ ZIMC/I na manutenção primária	0,88 (0,51-1,50)	0,639
Δ ZIMC/I na reindução	1,08 (0,65-1,77)	0,771
Δ ZIMC/I na manutenção (A e B)	1,62 (1,22-2,13)	0,001
Δ ZIMC/I no tratamento	1,40 (1,08-1,80)	0,013

Teste: Regressão logística.

ZIMC/I: Escore Z de índice de massa corporal-para-idade; Δ ZIMC/I: Incremento de escore Z de IMC/I.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo ratifica o risco de excesso de peso entre os sobreviventes de LLA tratados com protocolo mais moderno, mesmo que tratados em centro de referência de uma região com recursos limitados. Esse achado é preocupante devido as sérias repercussões na saúde e na qualidade de vida decorrentes do excesso de peso nesta população. A análise dos fatores associados indicou que o excesso de peso no *baseline* foi o principal fator relacionado ao excesso de peso no término do tratamento e no *follow-up*, enquanto outras características relativas ao paciente e ao tratamento pareceram não exercer influência sobre o risco de excesso de peso. Porém, sabe-se que apenas 50% do risco de desenvolver obesidade está associado a exposição ao tratamento, e, portanto, outros fatores de risco modificáveis, como o estilo de vida devem ser investigados em futuros estudos.

A análise longitudinal revelou ganho ponderal importante durante todo o tratamento, sendo a indução e manutenção as fases de maior incremento. A manutenção pode ser considerada uma fase ideal para prevenção do ganho ponderal excessivo, pois preveni-lo durante tratamento ativo pode ser mais efetivo que tratar o excesso de peso após o término do tratamento. Contudo, ressalvas devem ser feitas naqueles pacientes que ainda estejam se recuperando dos efeitos colaterais do tratamento. A promoção de um estilo de vida saudável baseado na prática de atividade física e redução nas atividades sedentárias, associada a uma alimentação saudável devem ser consideradas nesta fase.

Sugere-se, então, que a prevenção do ganho ponderal excessivo deve-se iniciar na fase de manutenção e se concentrar em aumentos modestos na atividade física habitual, restrição modesta no consumo alimentar e monitoramento do ganho de peso, visto que os pacientes ainda se encontram em tratamento ativo. As metas devem levar em consideração a presença de fatores potencialmente associados a maior risco (sexo, idade e estado nutricional ao diagnóstico, dose acumulada de corticóide e aplicação de RTC) e ainda possíveis comorbidades associadas, devendo ser estabelecidas em conjunto com paciente, família e equipe multidisciplinar. Contudo, ainda não há evidências suficientes

que indiquem se esse padrão de crescimento persiste no follow-up. Portanto, o acompanhamento e a intervenção também devem ser continuado após tratamento ativo.

Orientações específicas sobre nutrição e atividade física tem sido desenvolvidos para sobreviventes de câncer, incluindo as desenvolvidos pela *American Cancer Society* (ACS)(BROWN et al., 2003; ROCK et al., 2012), o *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCFR/AICR), assim com o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica publicado pelo INCA. Todas essas orientações se concentram principalmente em sobreviventes de cânceres adultos. As únicas orientações disponíveis especificamente para sobreviventes de câncer infantil são as diretrizes publicado em 2008 pelo *Children's Oncology Group* (COG). Essas diretrizes incluem uma seção sobre "a vida saudável após o tratamento do câncer infantil" que fornece orientações sobre atividade física e nutrição.

Desta forma, os profissionais que cuidam de pacientes adultos que sobreviveram ao câncer infantil podem considerar a utilização de recomendações de estilo de vida sugeridas pelo Consenso Nacional de Nutrição Oncológica publicado pelo INCA. Contudo, diretrizes para crianças e adolescentes precisam considerar o crescimento e o desenvolvimento infantil, apesar de outros objetivos globais poderem ser semelhantes para adultos e crianças. Até o momento, não há diretrizes baseadas em evidências para a dieta e a atividade física para sobreviventes de câncer infantil, muito menos para sobreviventes de LLA. Assim, é importante que os profissionais de saúde reconheçam o maior risco de excesso de peso e as suas consequências entre os sobreviventes de LLA infantil para que assim possam desenvolver estratégias para melhor controle de peso nesta população.

REFERÊNCIAS

ALDHAFIRI, F. et al. Obesity and metabolic syndrome in adolescent survivors of standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia. **Pediatric blood & cancer**, v. 59, n. 1, p. 133–7, 15 jul. 2012.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2011**. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>>.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer in Children & Adolescents**. [s.l: s.n.].

ANJOS, A. R. DOS; ALVARES-SILVA, M.; BORELLI, P. Matriz Extracelular e Leucemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 3, p. 404–412, 2000.

ARGUELE, B. et al. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia : a prospective study. **European Journal of Endocrinology**, v. 143, n. 2000, p. 243–250, 2000.

ARMSTRONG, G. T.; STOVALL, M.; ROBISON, L. L. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. **Radiation research**, v. 174, n. 6, p. 840–50, dez. 2010.

ASNER, S. et al. Obesity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric blood cancer**, v. 51, n. 1, p. 118–22, jul. 2008.

BAILLARGEON, J. et al. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 103, n. 8, p. 1725–9, 15 abr. 2005.

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

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticoides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v. 17, n. 7/9, p. 58–60, 2005.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environmental health perspectives**, v. 115, n. 1, p. 138–145, jan. 2007.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

BERTHON, B. S.; MACDONALD-WICKS, L. K.; WOOD, L. G. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. **Nutrition Research**, v. 34, n. 3, p. 179–190, 2014.

BHATIA, S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. **Blood cells, molecules & diseases**, v. 31, n. 1, p. 84–92, jan. 2003.

BHATIA, S. Cancer survivorship--pediatric issues. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, p. 507–515, 2005.

BOSTROM, B. C. et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. **Blood**, v. 101, n. 10, p. 3809–17, 15 maio 2003.

BRAAM, K. et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer (Review). **The Cochrane Library**, n. 4, p. 57p., 2013.

BRASIL et al. **Obesidade. Cadernos de Atenção Básica, nº12**. Brasília – DF, 2006.

BRASIL. **Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2008.

BRASIL. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2009.

BRASIL. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2008.

BRASIL. **Saúde Brasil 2011 : uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASILEIRO FILHO, G.; PEREIRA, F. E. L.; GUIMARÃES, R. C. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: **Bogliolo Patologia**. 7th. ed. Rio de Janeiro: , 2006: Guanabara Koogan, 2006. p. 188–191.

BREENE, R. A. L. et al. 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, 1 mar. 2011.

BRENNAN, B. M. D. et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: Growth hormone deficiency or leptin insensitivity? **Clinical Endocrinology**, v. 50, n. 2, p. 163–169, fev. 1999.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

BRISBOIS, T. D.; FARMER, A P.; MCCARGAR, L. J. **Early markers of adult obesity: A review** *Obesity Reviews*, abr. 2012.

BROUWER, C. A. J. et al. Changes in body composition after childhood cancer treatment: impact on future health status--a review. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 63, n. 1, p. 32–46, jul. 2007.

BROWN, J. K. et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. **CA Cancer J Clin**, v. 53, n. 5, p. 268–291, 2003.

BÜLOW, B. et al. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. **Clinical Endocrinology**, v. 61, n. 6, p. 683–691, dez. 2004.

BUTTURINI, A. M. et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 15, p. 2063–2069, 2007.

CHOW, E. J. et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 110, n. 10, p. 2313–20, 15 nov. 2007.

COHEN, J. et al. Dietary intake after treatment in child cancer survivors. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 58, n. 5, p. 752–757, maio 2012.

COHEN, L. E. Endocrine late effects of cancer treatment. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 769–789, set. 2005.

COLE, C. H. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 51, p. 78–81, 2015.

COLLINS, L. et al. Growth in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During Treatment. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 32, n. 8, p. e304–e307, 2010.

COOPER, S. L.; BROWN, P. A. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 1, p. 61–73, 2015.

COUTO-SILVA, A. C.; ADAN, L. F. Sequelas endócrinas da radioterapia no tratamento do câncer na infância e adolescência. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 5, p. 825–832, 2005.

CRAIG, F. et al. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. **Archives of disease in childhood**, v. 81, n. 6, p. 500–4, dez. 1999.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

CRISTOFANI, L. . Leucemia linfóide aguda. In: **Neoplasias da criança e do adolescente**. Barueri-SP: Manole, 2012. p. 3–18.

DAHER, I. N.; YEH, E. T. H. Vascular complications of selected cancer therapies. **Nature clinical practice. Cardiovascular medicine**, v. 5, n. 12, p. 797–805, dez. 2008.

DALTON, V. K. et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. **Journal of clinical oncology**, v. 21, n. 15, p. 2953–60, 1 ago. 2003.

DANIELS, S. R. The consequences of childhood overweight and obesity. **Future Child**, v. 16, n. 1, p. 47–67, jan. 2006.

DE CAMARGO, B. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 3, p. 715–720, 2010.

DE OLIVEIRA, B. A. et al. Estado nutricional de crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um Centro de Referência da Região Nordeste do Brasil. **Revista de Nutricao**, v. 26, n. 3, p. 271–281, 2013.

DE OLIVEIRA, C. L. et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutricao**, v. 17, n. 2, p. 237–245, 2004.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Survivors of childhood cancer and their guardians: Current health behaviors and receptivity to health promotion programs. **Cancer**, v. 103, n. 10, p. 2171–2180, 2005.

DIDI, M. et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. **The Journal of pediatrics**, v. 127, n. 1, p. 63–67, jul. 1995.

ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 1, p. 163–171, 2010.

ESBENSHADE, A. J. et al. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 56, n. 3, p. 372–8, mar. 2011.

FLORIN, T. A et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 16, n. 7, p. 1356–1363, 2007.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

FUEMMELER, B. F. et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 35, n. 6, p. 437–43, ago. 2013.

GARMEY, E. G. et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 28, p. 4639–4645, 1 out. 2008.

GOFMAN, I.; DUCORE, J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 31, n. 2, p. 101–107, 2009.

GREEN, D. M. et al. Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of clinical oncology**, v. 30, n. 3, p. 246–55, 20 jan. 2012.

GROOT-LOONEN, J. J. et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. **Medical and pediatric oncology**, v. 27, n. 2, p. 92–97, 1996.

GURNEY, J. G. et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 107, n. 6, p. 1303–12, 15 set. 2006.

HADDY, T. B.; MOSHER, R. B.; REAMAN, G. H. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. **Clinical pediatrics**, v. 48, n. 6, p. 601–608, jul. 2009.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Jornal de Pediatria**, v. 84, p. 52–57, 1 set. 2008.

HARPER, R. L. C. et al. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. **British Journal of Haematology**, v. 163, n. 4, p. 510–513, nov. 2013.

HEATH, J. A. Monitoring after childhood cancer. **Australian Family Physician**, v. 34, n. 9, p. 761–767, 2005.

HEATH, J. A.; RAMZY, J. M.; DONATH, S. M. Physical activity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 46, n. 4, p. 149–153, abr. 2010.

HOWARD, S. C.; PEDROSA, M.; RIBEIRO, R. C. Establishment of a Pediatric Oncology in a Resource-Poor Area. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 20, p. 2471–2475, 2004.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

HUDSON, M. M. et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 22, p. 2371–81, 2013.

HUNGER, S. P. et al. Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: when do we say enough? **Pediatric blood & cancer**, v. 45, n. 7, p. 876–80, dez. 2005.

INCA. **Estimativa Incidência de câncer no Brasil - 2014**, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER et al. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica**. Rio de Janeiro: [s.n.].

IUGHETTI, L. et al. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Italian journal of pediatrics**, v. 38, n. 1, p. 4, jan. 2012.

JANSEN, H. et al. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: Increased energy intake or decreased physical activity? **Supportive Care in Cancer**, v. 17, n. 1, p. 103–106, jan. 2009.

JÄRVELÄ, L. S. et al. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 4, n. 4, p. 339–345, dez. 2010.

KAATSCH, P. Epidemiology of childhood cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. 4, p. 277–285, 2010.

KARAKAYA, P. et al. Endocrinological and Cardiological Late Effects Among Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Turkish Journal of Hematology**, v. 30, n. 3, p. 290–299, set. 2013.

KARAKURT, H. et al. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. **Pediatric Hematology-Oncology**, v. 29, n. 6, p. 551–561, set. 2012.

KARAMAN, S. et al. Late Effects of Childhood ALL Treatment on Body Mass Index and Serum Leptin Levels. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. January 1975, p. 669–674, 2010.

KOYAMA, S. et al. Adiposity Rebound and the Development of Metabolic Syndrome. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 1, p. e114–e119, 2013.

KRAMÁROVÁ, E.; STILLER, C. A. The international classification of childhood cancer. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 68, n. 6, p. 759–765, 1996.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

LANDIER, W.; BHATIA, S. Cancer survivorship: a pediatric perspective. **The oncologist**, v. 13, n. 11, p. 1181–92, nov. 2008.

LANDY, D. C. et al. Aggregating traditional cardiovascular disease risk factors to assess the cardiometabolic health of childhood cancer survivors: An analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study. **American Heart Journal**, v. 163, n. 2, p. 295–301.e2, fev. 2012.

LI, J. et al. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001–2003. **Pediatrics**, v. 121, n. 6, p. e1470–e1477, 2008.

LINS, M. Leucemias. In: **Fernando Figueira Pediatria Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP)**. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica e Editora Guanabara Koogan, 2004. p. 921 p.

LOPES, L. F.; CAMARGO, B. DE; BIANCHI, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Rev Ass Med Brasil**, v. 46, n. 3, p. 277–284, 2000.

LOVE, E. et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatric Blood and Cancer**, v. 57, n. 7, p. 1204–1209, 2011.

MÀRKY, I. et al. A longitudinal study of growth and growth hormone secretion in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. **Medical and pediatric oncology**, v. 19, n. 4, p. 258–264, jan. 1991.

MATLOUB, Y. et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: Results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 108, n. 4, p. 1165–1173, 2006.

MOTTILLO, S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 14, p. 1113–1132, 2010.

MURPHY, A. J. et al. Body composition in children in remission from acute lymphoblastic leukemia. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 8, p. 70–74, 2006.

NATHAN, P. C. et al. THE PREVALENCE OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN PEDIATRIC SURVIVORS OF CANCER. **J Pediatr**, v. 149, p. 518–525, 2006.

NATHAN, P. C.; WASILEWSKI-MASKER, K.; JANZEN, L. A. Long-term Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 23, n. 5, p. 1065–1082, out. 2009.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **SEER Cancer Statistics Review 1975-2007.**

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **The Childhood Cancer Survivor Study: An Overview.** Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/survivorship/ccss>>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®).** Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page2>>. Acesso em: 26 abr. 2015.

NESS, K. K. et al. Physical performance limitations in the childhood cancer survivor study cohort. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 14, p. 2382–2389, 10 maio 2009.

NESS, K. K.; GURNEY, J. G. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. **Annual review of public health**, v. 28, p. 279–302, jan. 2007.

NYSOM, K. et al. Degree of Fatness after Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood *. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 12, p. 4591–4596, 1999.

OEFFINGER, K. C. et al. Cardiovascular Risk Factors in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 23, n. 7, p. 424–430, out. 2001.

OEFFINGER, K. C. et al. Obesity in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 1359–1365, 1 abr. 2003.

OEFFINGER, K. C. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **The New England journal of medicine**, v. 355, n. 15, p. 1572–1582, 2006.

LOUDIN, C. et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. **Blood**, v. 117, n. 17, p. 4442–4448, 2011.

PAPADIA, C. et al. Incidence of obesity does not appear to be increased after treatment of acute lymphoblastic leukemia in Brazilian children: Role of leptin, insulin, and IGF-1. **Hormone Research**, v. 68, n. 4, p. 164–170, jan. 2007.

PARK, H.-K.; AHIMA, R. S. Leptin signaling. **Prime reports**, v. 81, n. 2, p. 223–241, 2014.

PEDROSA, F.; LINS, M. M. Lymphoblastic leukemia : a curable disease. **Rev. bras. saúde matern. infant**, v. 2, n. 1, p. 63–68, 2002.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

PEREIRA, W. V. Aspectos epidemiológicos , biotipologia e evolução do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul Waldir Veiga Pereira Aspectos epidemiológicos , biotipologia e evolução do tratamento da Le. [s.l: s.n.].

PÉREZ RODRIGO, C. Current mapping of obesity. **Nutrición hospitalaria**, v. 28 Suppl 5, p. 21–31, 2013.

PRITCHARD-JONES, K. et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high-income countries. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 3, p. e95–e103, 2013.

PUI, C.-H. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? **Blood**, v. 120, n. 6, p. 1165–1174, 9 ago. 2012.

PUI, C.-H.; RELING, M. V; DOWNING, J. R. Acute lymphoblastic leukemia. **The New England journal of medicine**, v. 350, n. 15, p. 1535–1548, 8 abr. 2004.

RAZZOUK, B. I. et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 10, p. 1183–9, 1 abr. 2007.

REILLY, J. J. et al. Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric research**, v. 44, n. 4, p. 557–562, out. 1998.

REILLY, J. J. et al. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 24, n. 2000, p. 1537–1541, 2000.

REILLY, J. J. et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2775–2778, 2001a.

REILLY, J. J. et al. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 86, n. 8, p. 3742–3745, ago. 2001b.

REIS, R. D. S.; SANTOS, M. D. O.; THULER, L. C. S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 5–15, 2007.

RIES, L. A. G. et al. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.**, 1999.

RIVERA, J. Á. et al. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 4, p. 321–32, abr. 2014.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

ROBIEN, K. et al. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Journal of pediatric hematology/oncology : official journal of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 30, n. 11, p. 815–822, nov. 2008.

ROCK, C. L. et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 4, p. 243–74, 2012.

ROLLAND-CACHERA, M. F. et al. Adiposity rebound in children: A simple indicator for predicting obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 39, n. 1, p. 129–135, 1984.

ROSS, J. A et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of clinical oncology**, v. 22, n. 17, p. 3558–3562, 1 set. 2004.

SAGAR, S. M.; LAWENDA, B. D. The role of integrative oncology in a tertiary prevention survivorship program. **Preventive Medicine**, v. 49, n. 2-3, p. 93–98, jan. 2009.

SCAGLIUSI, F. B.; LANCHA, A. H. Estudo do gasto energético por meio da água duplamente marcada: Fundamentos, utilização e aplicações. **Revista de Nutricao**, v. 18, n. 4, p. 541–551, 2005.

SHAKIR, D. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 1, n. 1, p. 8–12, 2009.

SHAW, M. P. et al. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. **Pediatric hematology and oncology**, v. 17, n. 3, p. 231–237, jan. 2000.

SIVIERO-MIACHON, A. A.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; GUERRA-JUNIOR, G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 190–200, mar. 2009.

SKLAR, C. A. et al. 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 CARDIOLOGIA. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005.

STILLER, C. A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. **Oncogene**, v. 23, n. 38, p. 6429–6444, 2004.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

TRACHTENBERG, B. H. et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. **Pediatric cardiology**, v. 32, n. 3, p. 342–53, mar. 2011.

TRIMIS, G. et al. 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, 2007.

TYLAVSKY, F. A. et al. Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities. **Pediatric blood & cancer**, v. 55, n. 7, p. 1362–1369, 2010.

VALDIVIESO, M. et al. Cancer survivors in the united states: A review of the literature and a call to action. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 163–173, jan. 2012.

VAN BEEK, R. D. et al. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 46, n. 1, p. 88–93, jan. 2006.

VAN BRUSSEL, M. et al. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. **Leukemia**, v. 19, n. 1, p. 13–17, jan. 2005.

VAN DONGEN-MELMAN, J. E. W. M. et al. Obesity after Successful Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. **Pediatric Research**, v. 38, n. 1, p. 86–90, jul. 1995.

VARDY, J. et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. **British journal of cancer**, v. 94, n. 7, p. 1011–5, 10 abr. 2006.

VIANA, M. B.; VILELA, M. I. O. P. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. **Pediatric blood & cancer**, v. 50, n. 2 Suppl, p. 509–16; discussion 517, fev. 2008.

WANG, Y.; LIM, H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. **International review of psychiatry (Abingdon, England)**, v. 24, n. 3, p. 176–88, jun. 2012.

WHELAN, K. F. et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. **Pediatric blood & cancer**, v. 54, n. 1, p. 103–109, jan. 2010.

WHITAKER, R. C. et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. **Pediatrics**, v. 101, n. 3, p. E5, 1998.

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

WHO. **WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development.** Geneva, Switzerland: [s.n.].

WHO. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 660–667, 2007.

WITHYCOMBE, J. S. et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. **Pediatric blood & cancer**, v. 53, n. 7, p. 1249–54, 15 dez. 2009.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/ AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer** (AICR, Ed.) Washington, DC, 2007.

YAMASHITA, N. et al. Analysis of linear growth in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Bone Miner Metab**, v. 21, p. 172–178, 2002.

ZEE, P.; CHEN, C. H. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. **The American journal of pediatric hematology/oncology**, v. 8, n. 4, p. 294–299, jan. 1986.

ZHANG, F. F. et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. e704–15, mar. 2014a.

ZHANG, F. F. et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatric blood & cancer**, v. 61, n. 7, p. 1263–9, jul. 2014b.

ZHANG, F. F. et al. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 14, n. 5, p. n/a–n/a, 2015a.

ZHANG, F. F. et al. Low Levels of Energy Expenditure in Childhood Cancer Survivors : Implications for Obesity Prevention. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 37, p. 232–236, 2015b.

ZHANG, F. F. et al. Comparison of childhood cancer survivors' nutritional intake with US dietary guidelines. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 14, n. 5, p. n/a–n/a, 2015c.

ZHANG, F.; RODDAY, A.; KELLY, M. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Pediatric Blood & ...**, v. 14, n. January, p. 1263–1269, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário de pesquisa em prontuário eletrônico (PEP)

FORMULÁRIO 1 – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E SOCIOECONÔMICOS

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	CODIFICAÇÃO
Paciente:	NQUEST:
Registro:	REG
Sexo:	SEXO
Data nascimento: / /	NASC
Data de admissão: / /	ADMI
Data final indução: / /	INDU
Data final consolidação: / /	CONSOLI
Data início manutenção 1º: / /	MANU1
Data início re-indução I: / /	REINDU1
Data início manutenção A: / /	MANUA
Data início re-indução II: / /	REINDU2
Data início manutenção B: / /	MANUB
Data término tratamento: / /	TERM
Data última consulta: / /	ULTIMACONS
2. DADOS SOCIOECONÔMICOS	
A sua casa é: (1) Alugada (2) Própria (3) Outras	CASA
Quantas pessoas moram na sua casa, contando com você?	NRESI
Profissão do pai? (1) Qual? (2) Não sabe	PROFPAI
Profissão da mãe? (1) Qual? (2) Não sabe	PROFMAE
Qual renda familiar total incluindo benefícios? R\$	RENDA
3. AVALIAÇÃO DO NÍVEL SOCIOECONÔMICO	
3.2 Escolaridade: (1) Analfabeto (2) 1º grau completo (3) 1º grau incompleto (4) 2º grau completo (5) 2º grau incompleto (6) 3º grau completo (7) 3º grau incompleto (8) Pós-graduação (9) Não sabe	
Escolaridade Chefe da família:	ESCOCH
Escolaridade Pai:	ESCOPI
Escolaridade Mãe:	ESCOMAE
3.1 Posse de bens de consumo:	
Televisores em cores: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	TV
Rádios: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	RADIO
Banheiros: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	BANH
Automóveis: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	AUTOM
Empregadas mensalistas: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	DOMES
Máquina de lavar: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	MAQLV

Videocassete/DVD: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	VCDVD
Geladeira: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	GELAD
Freezer: (0) Não (1) (2) (3) (4) Quatro ou mais	FREZZ
SOMATÓRIO DE PONTOS: CLASSE SÓCIO-ECONÔMICA:	PONTOS CLASSE
4. ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES	
Medicação em uso:	MEDI
Obesidade: (1) Sim (2) Não	OBES
Dislipidemia: (1) Sim (2) Não	DISLI
Diabetes: (1) Sim (2) Não	DIAB
Hipertensão: (1) Sim (2) Não	HAS
Doenças cardiovasculares: (1) Sim (2) Não	DCV

FORMULÁRIO 2 – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO E SOCIOECONÔMICOS

1. DADOS CLÍNICOS TRATAMENTO	
Diagnóstico:	DIAG
Estadiamento:	ESTAD
Classificação grupo de risco: (1) Baixo risco (2) Alto risco	RISCO
Imunofenotipagem: (1) Pré-pré B (2) Pré B (1) T	IMUNO
Tipo de tratamento: (1) QT (2) Radioterapia (3) QT e radioterapia	TRATA
Protocolo antineoplásico:	PROTO
TMO: () Sim () Não	TMO
Intensidade do tratamento: () Padrão () Intensivo	INTENS
Antraciclinas (dose):	ANTRA
Dexametasona (dose):	DEXA
Prednisona (dose):	PRED
Radioterapia craniana: (1) Sim (2) Não	RADIOC
Dose radioterapia craniana:	DOSERA
Dose de radiação:	DOSE
2. DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
PESO (Kg)	
Peso de admissão:	PESOADMI
Peso indução:	PESOINDU
Peso consolidação:	PESOCONSOLI
Peso manutenção 1º:	PESOMANU1
Peso re-indução I:	PESOREINDU1
Peso manutenção A:	PESOMANUA
Peso manutenção B:	PESOMANUB
Peso término tratamento:	PESOTERM
Peso última consulta:	PESOFOLLOW
ALTURA (cm)	
Altura de admissão:	ALTURAADMI

Altura indução:	ALTURAINDU
Altura consolidação:	ALTURACONSOLI
Altura manutenção 1º:	ALTURAMANU1
Altura re-indução I:	ALTURAREINDU1
Altura manutenção A:	ALTURAMANUA
Altura manutenção B:	ALTURAMANUB
Altura término tratamento:	ALTURATERM
Altura última consulta:	ALTURAFOLLOW
4. DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL	
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)	
PAS de admissão:	PASADMI
PAS indução:	PASINDU
PAS consolidação:	PASCONSOLI
PAS manutenção 1º:	PASMANU1
PAS re-indução I:	PASREINDU1
PAS manutenção A:	PASMANUA
PAS manutenção B:	PASMANUB
PAS término tratamento:	PASTERM
PAS última consulta:	PASFOLLOW
PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg)	
PAD de admissão:	PADADMI
PAD indução:	PADINDU
PAD consolidação:	PADCONSOLI
PAD manutenção 1º:	PADMANU1
PAD re-indução I:	PADREINDU1
PAD manutenção A:	PADMANUA
PAD manutenção B:	PADMANUB
PAD término tratamento:	PADTERM
PAS última consulta:	PADFOLLOW

APÊNDICE B – Solicitação de isenção de termo de consentimento

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP

Assunto: Solicitação de isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, Janine Maciel Barbosa, nutricionista do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, venho por meio deste documento solicitar a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto de pesquisa intitulado “Excesso de peso e alterações metabólicas em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um centro de referência do Nordeste do Brasil”.

A coleta de dados referente a primeira etapa deste estudo será realizada de maneira secundária a partir de dados secundários obtidos a partir do prontuário eletrônico do paciente do Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP. Devido ao caráter secundário dos dados e a inviabilidade da obtenção da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis pelos pacientes, a pesquisadora solicita a este comitê de ética a isenção do TCLE para esta primeira etapa. Informa ainda que para a segunda etapa, onde os sobreviventes serão entrevistados e avaliados, será solicitado assinatura de TCLE.

Recife, 14 de Outubro de 2013

Janine Maciel Barbosa

ANEXOS

ANEXO A – Comprovante de submissão ao periódico *Pediatrics*

Pediatrics

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Pediatrics*.

Manuscript ID:	2015-1585
Title:	Overweight in acute lymphoblastic leukemia survivors treated at a center in Northeastern Brazil
Authors:	Barbosa, Janine Lins, Mecneide Pedrosa, Francisco Figueiroa, José Cabral, Poliana
Date Submitted:	01-May-2015

 Print  Return to Dashboard

ANEXO B – Instruções aos autores para submissão ao periódico *Pediatrics*

Author Guidelines

Pediatrics is the official peer-reviewed journal of the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* publishes original research, clinical observations, and special feature articles in the field of pediatrics, as broadly defined. Contributions pertinent to pediatrics also include related fields such as nutrition, surgery, dentistry, public health, child health services, human genetics, basic sciences, psychology, psychiatry, education, sociology, and nursing.

Pediatrics considers unsolicited manuscripts in the following categories: reports of original research, particularly clinical research; review articles; special articles; and case reports. When preparing a manuscript for *Pediatrics*, authors must first determine the manuscript type and then prepare the manuscript according to the specific instructions below.

The electronic edition of *Pediatrics* is the journal of record. Some accepted articles may also be presented in full in the print version. The editors reserve the right to determine whether an accepted manuscript will be published in the print edition in addition to the electronic edition of *Pediatrics*.

Acceptance Criteria

Relevance to readers is of primary importance in manuscript selection. The readership includes general and specialist pediatricians, pediatric researchers and educators, and child health policy-makers. *Pediatrics* receives many more high quality manuscripts than can be accommodated based on our available space. The current acceptance rate is approximately 10%. An article that is thought by the editors to be not relevant to readers, outside of scope or very unlikely to be accepted may be rejected without review. All manuscripts considered for publication are peer reviewed. Peer reviewers are selected by the editors based on their expertise in the topic of the manuscript; generally at least 2 reviews are required before a decision is rendered. Authors may suggest appropriate reviewers and may also suggest reviewers who should not review the manuscript.

Authors should carefully follow instructions for manuscript preparation, and ensure that the manuscript is proofread before submission. Manuscripts that do not adhere to the author instructions will not be considered for review. Careless preparation of a manuscript suggests careless execution of the research and therefore makes acceptance unlikely. Manuscripts are scanned for plagiarism using the latest software; if potential plagiarism is detected, the editors will contact the authors for clarification, and may also contact the authors' institution.

Submissions of original research are judged on the importance and originality of the research, scientific strength, clinical relevance, the clarity of the manuscript, and the number of submissions on the same topic. *Pediatrics* does not publish manuscripts that involve animal research.

Pediatrics accepts review articles, with preference given to systematic reviews, which may include meta-analyses. State-of-the-Art Review Articles and Perspectives are generally solicited by the editors or the associate editors for their respective sections. Special Articles reflect topics or issues of relevance to pediatric health care that do not conform to a traditional study format. Case Reports must challenge an existing clinical or pathophysiologic paradigm; provide a starting point for novel hypothesis-testing clinical research; and/or offer a clinical lesson. Quality Reports provide a venue for manuscripts that describe the implementation and outcome of quality-improvement projects. Authors should review and follow the comprehensive reporting guidelines for a wide variety of study designs that are available at <http://www.equator-network.org/home/>.

Authors submitting manuscripts involving adverse drug or medical device events or product problems should also report these to the appropriate governmental agency.

Unsolicited commentaries will be considered for publication; however, most commentaries are solicited by the editors. Responses to a published article should be submitted as eLetters ([see this section](#)); selected eLetters may be published in the journal as Letters to the Editor.

Incorrect grammar, language use, or syntax may distract readers from the science being communicated and may lead to less favorable reviews. To help reduce this possibility, we strongly encourage authors to have their manuscripts reviewed for clarity by colleagues. If the authors' native language is not English, we strongly encourage review and editing

by a colleague whose native language is English or the use of an English language editing service.

Peer reviewers are asked to assess each manuscript for originality; for interest to scientists, practitioners and policy makers; for quality of the analysis; and for quality of the presentation, and are asked to assess the priority of the paper for publication. After the reviews are received, the editors may take one of the following actions: *Accept*; *Accept with Revisions*; *Reject with option to Resubmit*; or *Reject*. A rejected manuscript may not be resubmitted. A manuscript may be rejected with an option to resubmit when additional data or analyses are requested by reviewers, or when extensive revision of the text is needed. The resubmitted manuscript receives an additional round of peer review (which may include new reviewers), and the manuscript may or may not be accepted. A decision of *Accept with Revision* indicates that the editors intend to accept the manuscript contingent on adequate response to reviewers. A decision of *Accept* (which is exceedingly rare on first submission) indicates that the manuscript is ready to place into production without further modification. Decisions by the editors are final.

Publication Ethics

Authorship. An “author” is someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. Each author is required to meet ALL FOUR of the following criteria: Substantial contribution(s) to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; AND

Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; AND

Final approval of the version to be published, AND

Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

NOTE: Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute a sufficient basis for authorship.

All persons listed as authors must meet these criteria, and all persons who meet these criteria must be listed as authors. Although *Pediatrics* does not specifically limit the number of authors (except for Case Reports), articles submitted with an unusual number

of authors invite scrutiny by editors and reviewers for clear justification for the presence of each person on the authorship list. *Pediatrics* does not permit more than one author to claim any particular position in the author list (e.g., two first authors, or two senior authors).

Decide authorship issues, including the order, before submission. Except in instances where the editorial office has determined that a person does not qualify for authorship, *Pediatrics* does not allow changes to the author order, including adding or removing authors from a paper or any subsequent revisions.

Conflict of Interest and Disclosure. After a paper is accepted by *Pediatrics* for publication, all authors must submit conflict of interest and disclosure forms. *Pediatrics* adheres to the policy and uses the standardized disclosure form of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The collection of the forms is automated within the online system.

IRB Approval. All studies that involve human subjects must be approved or deemed exempt by an official institutional review board; this should be noted in the Methods section of the manuscript.

Industry Sponsorship. *Pediatrics* generally does not accept reports of studies in which all authors are employed by a commercial entity with a financial interest in the results of the study.

Registration of Clinical Trials. All clinical trials must be registered in a World Health organization-approved Clinical Trial registry prior to enrollment of the first subject. The registry name and registration number should be included on the title page. Reports of unregistered trials will be returned to authors without review. Publication of the results of a trial that was initiated prior to the ICMJE requirement for trial registration will be considered by the editors on a case-by-case basis.

Journal Style

All aspects of the manuscript, including the formatting of tables, illustrations, and references and grammar, punctuation, usage, and scientific writing style, should be prepared according to the most current *AMA Manual of Style*(<http://www.amamanualofstyle.com>).¹

Author Listing. All authors' names should be listed in their entirety, and should include institutional/professional affiliations and degrees held.

Authoring Groups. If you choose to include an organization, committee, team, or any other group as part of your author list, you must include the names of the individuals as part of the Acknowledgments section of your manuscript. This section should appear after the main text prior to your References section. The terms “for” or “on behalf of” must also be used when referencing the authoring group in the by-line.

Titles. *Pediatrics* generally follows the guidelines of the *AMA Manual of Style* for titles. Titles should be concise and informative, containing the key topics of the work. Declarative sentences are discouraged as they tend to overemphasize a conclusion, as are questions, which are more appropriate for editorials and commentaries. Subtitles, if used, should expand on the title; however, the title should be able to stand on its own. It is appropriate to include the study design (“Randomized Controlled Trial”; “Prospective Cohort Study”, etc.) in subtitles. The location of a study should be included only when the results are unique to that location and not generalizable. Abbreviations and acronyms should be avoided. The full title will appear on the article, the inside table of contents, and in MEDLINE. Full titles are limited to 97 characters, including spaces. Short titles must be provided as well and are limited to 55 characters, including spaces. Short titles may appear on the cover of the journal as space permits in any given issue.

Abbreviations. List and define abbreviations on the Title Page. Unusual abbreviations should be avoided. All terms to be abbreviated in the text should also be spelled out at first mention, followed by the abbreviation in parentheses. The abbreviation may appear in the text thereafter. Abbreviations may be used in the abstract if they occur 3 or more

times in the abstract. Abbreviations should be avoided in tables and figures; if used they should be redefined in footnotes.

Units of Measure. Like many US-based journals, *Pediatrics* uses a combination of Système International (SI)^{2,3} and conventional units. Please see the *AMA Manual of Style* for details.

Proprietary Products. Authors should use nonproprietary names of drugs or devices unless mention of a trade name is pertinent to the discussion. If a proprietary product is cited, the name and location of the manufacturer must also be included.

References. Authors are responsible for the accuracy of references. Citations should be numbered in the order in which they appear in the text. Reference style should follow that of the *AMA Manual of Style*, current edition. Abbreviated journal names should reflect the style of Index Medicus. Visit: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>

References

Iverson C, Christiansen S, Flanagin A, et al. *AMA Manual of Style*. 10th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007.

Lundberg GD. SI unit implementation: the next step. *JAMA*. 1988;260:73-76.

Système International conversion factors for frequently used laboratory components. *JAMA*. 1991;266:45-47.

Clinical Trials

A study is considered a clinical trial if it prospectively assigns human subjects (whether randomized or not) to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like.

If authors report the results of a clinical trial, they must affirm that the study has been registered at www.clinicaltrials.gov or another WHO-approved national or international

registry prior to the enrollment of the first subject. Information on requirements and appropriate registries is available at www.icmje.org. The trial registration number must be listed on the title page, and at the end of the abstract.

Authors are required to complete both pages of a CONSORT Form (flowchart and checklist) and submit these with their manuscript. In our submission system, these files appear under “Instructions and Forms”.

Reuse of Data Sets

If a manuscript uses the same or similar data contained in previously published articles, the authors must state this in the initial letter of submission and provide citations to the related or possibly duplicative materials.

Formatting Requirements

All submissions must adhere to the following format:

Times New Roman font, size 12, black

Title Page, Contributors' Statement Page, Abstract, Acknowledgments, and References should be **single-spaced**

Only the Main Body Text should be **double-spaced**

Main Submission Document as Microsoft Word or RTF file (no PDFs)

Do **not** include page headers, footers, or line numbers in new submission

Refer to the “Article Types” section for specific guidelines on preparing a manuscript in each category. Note in particular the requirements regarding abstracts for different categories of article.

Title Page

The “title page” should appear first in your manuscript document, and depending on the individual needs of a paper may encompass more than one page.

Title pages for all submissions **must** include the following:

Title (97 characters [including spaces] or fewer)

Full names for all authors, including degrees, and institutional/professional affiliations.

Contact information for the Corresponding Author (including: name, address, telephone, and e-mail).

A short title (55 characters [including spaces] or fewer). Please note: the short title may be used on the cover of the print edition.

Financial Disclosure Statement for all authors. Disclose any financial relationships that could be broadly relevant to the work. If none, say so.

Funding source. Research or project support, including internal funding, should be listed here; if the project was done with no specific support, please note that here. Technical and other assistance should be identified in Acknowledgments. Note that Pediatrics has a 12 month embargo on articles (followed by a 4 year open access period) and does not allow articles to be opened for Creative Commons or similar licenses. If your funding body has open access requirements, please contact the Editorial Office prior to submission.

Conflict of Interest Statement for all authors. If none, say so.

If applicable, Clinical Trial registry name and registration number

Abbreviations. List and define abbreviations used in the text. If none, say "Abbreviations: none"

For regular article submissions, include the “What’s Known on This Subject; What This Study Adds” (see below under article type for description). This is not needed for any other article type.

If a title page does not include all of the above items, the submission may be returned to the authors for completion.

Contributors' Statement Page

All submissions must contain a Contributors’ Statement Page, directly following the Title Page. Manuscripts lacking this page will be returned to the authors for correction.

All persons designated as authors should qualify for authorship ([see "Publication Ethics" above](#)), and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. The Contributors' Statement Page should list the authors in order, and for each,

specify the contribution(s) made by that individual. **Follow the required format** shown in this example when creating your Contributors' Statement Page:

Contributors' Statement:

Dr Smith conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Jones, Smithee, and Weber carried out the initial analyses, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Ms Green designed the data collection instruments, and coordinated and supervised data collection at two of the four sites, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Note: Contributors who do not meet the criteria for authorship (such as persons who helped recruit patients for the study, or professional editors) should be listed in an Acknowledgments section placed after the manuscript's conclusion and before the References section. Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, these persons must give written permission to be acknowledged. These permissions do not need to be submitted with the manuscript unless requested by the editors.

Word Count

To determine article length, count the body of the manuscript (from the start of the Introduction to the end of the Conclusion). The title page, contributors' statement page, abstract, acknowledgments, references, figures, tables, and multimedia are not included.

Figures, Tables, and Supplementary Material

Figures

Authors should number figures in the order in which they appear in the text. Figures include graphs, charts, photographs, and illustrations. Each figure should be accompanied by a legend that does not exceed 50 words. Abbreviations previously expanded in the text are acceptable. If a figure is reproduced from another source, authors are required to

obtain permission from the copyright holder, and proof of permission must be uploaded at the time of submission.

Figure arrays should be clearly labeled, preassembled, and submitted to scale. Figure parts of an array (A, B, C, etc.) should be clearly marked in capital letters in the upper left-hand corner of each figure part.

Technical requirements for figures: The following file types are acceptable: TIFF, EPS, and PDF. Color files must be in CMYK (cyan, magenta, yellow, black) mode.

Style for figures: Readers should be able to understand figures without referring to the text. Avoid pie charts, 3-dimensional graphs, and excess ink in general. Make sure that the axes on graphs are labeled, including units of measurement, and that the font is large enough to read. Generally delete legends or other material from the graph if it makes the picture smaller. Color graphs should be interpretable if photocopied in black and white.

Please note: A charge will be billed for each color figure appearing in the print edition. You will have the opportunity to decline the use of color and have your figure converted to black and white during your review of page proofs.

Pediatrics cannot accept Excel or PowerPoint files for any part of your submission.

Tables

Tables should be numbered in the order in which they are cited in the text and include appropriate headers. Tables should not reiterate information presented in the Results section, but rather should provide clear and concise data that further illustrate the main point. Tabular data should directly relate to the hypothesis. Table formatting should follow the current edition of the *AMA Manual of Style*.

Style for tables: Tables should be self-explanatory. Avoid abbreviations; define any abbreviations in footnotes to the table. Avoid excess digits and excess ink in general. Where possible, rows should be in a meaningful order (e.g., descending order of

frequency). Provide units of measurement for all numbers. In general, only one type of data should be in each column of the table.

Presentation of Numbers and Statistics

Results in the abstract and the paper generally should include estimates of effect size and 95% confidence intervals, not just P- values or statements that a difference was statistically significant.

Statistical methods for obtaining all P-values should be provided

Units of independent variables must be provided in tables and results sections if regression coefficients are provided

Authors should avoid expressing effect sizes in the form of highly derived statistics.

Equations should be typed exactly as they are to appear in the final manuscript. The following table, adapted from the guidelines for authors for the *Annals of Internal Medicine* by editors of *Medical Decision Making*, shows how to present certain percentages and some statistical measures:

Supplemental Information

Authors may wish to include additional information as part of their article for inclusion in the online edition of *Pediatrics*. References to any online supplemental information must appear in the main article. Such supplemental information can include but are not limited to additional tables, figures, videos, audio files, slide shows, data sets (including qualitative data), and online appendices. If your study is based on a survey, consider submitting your survey instrument or the key questions as a data supplement. Authors are responsible for clearly labeling supplemental information and are accountable for its accuracy. Supplemental information will be peer reviewed, but not professionally copyedited.

Videos

Pediatrics encourages the submission of videos to accompany articles where relevant. Links can be placed in the article for use when it is accessed electronically. All videos

must adhere to the same general permission rules that apply to figures (i.e.: parental consent when a patient is identifiable).

All videos should be submitted at the desired reproduction size and length. To avoid excessive delays in downloading the files, videos should be no more than 6MB in size, and run between 30 and 60 seconds in length. In addition, cropping frames and image sizes can significantly reduce file sizes. Files submitted can be looped to play more than once, provided file size does not become excessive. Video format must be either .mov or .mp4.

Authors will be notified if problems exist with videos as submitted, and will be asked to modify them if needed. No editing will be done to the videos at the editorial office—all changes are the responsibility of the author.

Video files should be named clearly to correspond with the figure they represent (i.e., figure1.mov, figure2.mp4, etc.). Be sure all video files have filenames that are no more than 8 characters long and include the suffix “.mov” or “.mp4.” A caption for each video should be provided (preferably in a similarly named Word file submitted with the videos), stating clearly the content of the video presentation and its relevance to the materials submitted.

IMPORTANT: One to four traditional still images from the video **must** be provided. These still images may be published in the print edition of the article and will act as thumbnail images in the electronic edition that will link to the full video file. Please indicate clearly in your text whether a figure has a video associated with it, and be sure to indicate the name of the corresponding video file. A brief figure legend should also be provided.

Regular Article

Abstract length: 250 words or fewer (structured, as noted below)

Article length: 3,000 words or fewer

Regular Articles are original research contributions that aim to inform clinical practice or the understanding of a disease process. Regular Articles include but are not limited to

clinical trials, interventional studies, cohort studies, case-control studies, epidemiologic assessments, and surveys. Components of a Regular Article include:

What's Known on This Subject; What This Study Adds

These brief summaries are each limited to 40 words. Please use precise and accurate language in paragraph form (i.e., not bullet points). For manuscripts accepted as Regular Articles, these summaries will become a highly visible part of your published paper, with prominence on the first page. Moreover, these summaries will be highlighted and presented in other areas of the journal, namely *Pediatrics Digest*. It is therefore paramount that you use language of the same caliber as the rest of your paper.

Structured Abstract (four paragraphs with headings in boldface type; single-spaced)

The abstract should consist of: Background (or Objectives, or Background and Objectives), Methods, Results, and Conclusions. The Objective should clearly state the hypothesis; Methods, inclusion criteria and study design; Results, the outcome of the study; and Conclusions, the outcome in relation to the hypothesis and possible directions of future study.

Body of Article

For the body of your article, follow this general outline:

Introduction

A 1- to 2-paragraph introduction outlining the wider context that generated the study and the hypothesis.

Patients and Methods

This section should detail inclusion criteria and study design to ensure reproducibility of the research. All studies that involve human subjects must be approved or deemed exempt by an official institutional review board; this should be noted here.

Results

This section should give specific answers to the aims or questions stated in the introduction. The order of presentation of results should parallel the order of the methods section.

Discussion

The section should highlight antecedent literature on the topic and how the current study changes the understanding of a disease process or clinical situation, and should include a section on the limitations of the present study.

Conclusion

A brief concluding paragraph presenting the implications of the study results and possible new research directions on the subject.

General submission instructions (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) apply to Regular Articles.

Conceptual Approval

Approval of the topic of a supplement must be obtained from Alex Kemper, MD, MPH, MS, Deputy Editor, prior to submission. To facilitate this process, we ask for a brief letter outlining the supplement, a proposed table of contents listing titles and authors of prospective papers, and a statement describing who will underwrite the cost of the supplement. This material should be sent to the deputy editor (supplements@aap.org) during the planning stages of the supplement, ideally several months prior to submission.

Submission Requirements

To submit the supplement after conceptual approval, you must submit using Manuscript Central. The supplement should begin with several pages of introductory information that can be uploaded as multiple Word .doc files: COVER (Title, Sponsored by...); TITLE PAGE (Title, Sponsored by..., Date of symposium (if any),

Location of symposium, Corresponding Editor(s) of supplement); PARTICIPANTS (if applicable; Conference participants names, institutions, cities); TABLE OF CONTENTS; and INTRODUCTION. Find a recently published supplement to *Pediatrics* and use it as a guide, or view supplements at <http://pediatrics.aappublications.org/content/supplemental>.

Upload each individual article as a separate Word .doc file. Unless you have received other instructions from the editorial office, all articles within the supplement must have a complete Title Page as shown in the guidelines for Regular Articles. Be sure that each author's conflict of interest, funding, and financial disclosure (on the title page) is complete and accurate. These will have to match the copyright and disclosure forms required later in the process. There is no word limit for articles in a supplement, but they should be concise. Include a contributors' statement page and abstract for all articles. Please collate uploaded files submitted (as necessary) to match the order in which they should appear.

Be sure to enter every author in the Authors & Institutions section (Step 3 of your online submission). This step allows you to search email addresses for authors already in our system; please check with co-author(s) to see if they have an address already in our system - otherwise a duplicate account might be added. All authors will need an account in order to log into the system and complete their required copyright and disclosure forms later in the process.

Once the supplement is received by the deputy editor, it is sent out in its entirety to reviewers. If the supplement is provisionally accepted, revisions may be required.

We estimate 120 days from final acceptance to publication. This time can vary depending on the number of other supplements in production and the length of the supplement.

ANEXO C – Comprovante de submissão ao periódico Revista de Nutrição

Revista de Nutrição

**Submission
Confirmation**

Thank you for submitting your manuscript to *Revista de Nutrição*.

Manuscript ID: RN-2015-0117

Title: Evolução do índice de massa corporal em crianças e adolescentes durante tratamento da leucemia linfóide aguda

BARBOSA, JANINE
Lins, Mecneide

Authors: Pedrosa, Francisco
Figueiroa, José
Cabral, Poliana

Date Submitted: 03-May-2015

[Print](#)[Return to Dashboard](#)

ANEXO D – Instruções aos autores para publicação no periódico Revista de Nutrição

Escopo e política

A **Revista de Nutrição** é um periódico especializado que publica artigos que contribuem para o estudo da Nutrição em suas diversas subáreas e interfaces. Com periodicidade bimestral, está aberta a contribuições da comunidade científica nacional e internacional. Os manuscritos podem ser rejeitados sem comentários detalhados após análise inicial, por pelo menos dois editores da **Revista de Nutrição**, se os artigos forem considerados inadequados ou de prioridade científica insuficiente para publicação na Revista.

Categoria dos artigos

A Revista aceita artigos inéditos em português, espanhol ou inglês, com título, resumo e termos de indexação no idioma original e em inglês, nas seguintes categorias:

Original: contribuições destinadas à divulgação de resultados de pesquisas inéditas, tendo em vista a relevância do tema, o alcance e o conhecimento gerado para a área da pesquisa (limite máximo de 5 mil palavras).

Especial: artigos a convite sobre temas atuais (limite máximo de 6 mil palavras).

Revisão (a convite): síntese de conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante análise e interpretação de bibliografia pertinente, de modo a conter uma análise crítica e comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos, permitindo indicar perspectivas de continuidade de estudos naquela linha de pesquisa (limite máximo de 6 mil palavras). Serão publicados até dois trabalhos por fascículo.

Comunicação: relato de informações sobre temas relevantes, apoiado em pesquisas recentes, cujo mote seja subsidiar o trabalho de profissionais que atuam na área, servindo de apresentação ou atualização sobre o tema (limite máximo de 4 mil palavras).

Nota Científica: dados inéditos parciais de uma pesquisa em andamento (limite máximo de 4 mil palavras).

Ensaio: trabalhos que possam trazer reflexão e discussão de assunto que gere questionamentos e hipóteses para futuras pesquisas (limite máximo de 5 mil palavras).

Seção Temática (a convite): seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 10 mil palavras no total).

Categoria e a área temática do artigo: Os autores devem indicar a categoria do artigo e a área temática, a saber: alimentação e ciências sociais, avaliação nutricional, bioquímica nutricional, dietética, educação nutricional, epidemiologia e estatística, micronutrientes, nutrição clínica, nutrição experimental, nutrição e geriatria, nutrição materno-infantil, nutrição em produção de refeições, políticas de alimentação e nutrição e saúde coletiva.

Pesquisas envolvendo seres vivos

Resultados de pesquisas relacionadas a seres humanos e animais devem ser acompanhados de cópia de aprovação do parecer de um Comitê de Ética em pesquisa.

Registros de Ensaios Clínicos

Artigos com resultados de pesquisas clínicas devem apresentar um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Os autores devem indicar três possíveis revisores para o manuscrito. Opcionalmente, podem indicar três revisores para os quais não gostaria que seu trabalho fosse enviado.

Procedimentos editoriais

Autoria

A indicação dos nomes dos autores logo abaixo do título do artigo é limitada a 6. O crédito de autoria deverá ser baseado em contribuições substanciais, tais como concepção e desenho, ou análise e interpretação dos dados. Não se justifica a inclusão de nomes de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima.

Os manuscritos devem conter, na página de identificação, explicitamente, a contribuição de cada um dos autores.

Processo de julgamento dos manuscritos

Todos os outros manuscritos só iniciarão o processo de tramitação se estiverem de acordo com as Instruções aos Autores. Caso contrário, **serão devolvidos para adequação às normas**, inclusão de carta ou de outros documentos eventualmente necessários.

Recomenda-se fortemente que o(s) autor(es) busque(m) assessoria lingüística profissional (revisores e/ou tradutores certificados em língua portuguesa e inglesa) antes de submeter(em) originais que possam conter incorreções e/ou inadequações morfológicas, sintáticas, idiomáticas ou de estilo. Devem ainda evitar o uso da primeira pessoa "meu estudo...", ou da primeira pessoa do plural "percebemos....", pois em texto científico o discurso deve ser impessoal, sem juízo de valor e na terceira pessoa do singular.

Originais identificados com incorreções e/ou inadequações morfológicas ou sintáticas **serão devolvidos antes mesmo de serem submetidos à avaliação** quanto ao mérito do trabalho e à conveniência de sua publicação.

Pré-análise: a avaliação é feita pelos Editores Científicos com base na originalidade, pertinência, qualidade acadêmica e relevância do manuscrito para a nutrição.

Aprovados nesta fase, os manuscritos serão encaminhados aos revisores ad hoc selecionados pelos editores. Cada manuscrito será enviado para dois revisores de reconhecida competência na temática abordada, podendo um deles ser escolhido a partir da indicação dos autores. Em caso de desacordo, o original será enviado para uma terceira avaliação.

Todo processo de avaliação dos manuscritos terminará na segunda e última versão.

O processo de avaliação por pares é o sistema de *blind review*, procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos revisores. Por isso os autores deverão empregar todos os meios possíveis para evitar a identificação de autoria do manuscrito.

Os pareceres dos revisores comportam três possibilidades: a) aprovação; b) recomendação de nova análise; c) recusa. Em quaisquer desses casos, o autor será comunicado.

Os pareceres são analisados pelos editores associados, que propõem ao Editor Científico a aprovação ou não do manuscrito.

Manuscritos recusados, mas com possibilidade de reformulação, poderão retornar como novo trabalho, iniciando outro processo de julgamento.

Conflito de interesse

No caso da identificação de conflito de interesse da parte dos revisores, o Comitê Editorial encaminhará o manuscrito a outro revisor *ad hoc*.

Manuscritos aceitos: manuscritos aceitos poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações, no processo de editoração e normalização, de acordo com o estilo da Revista.

Provas: serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar ao Núcleo de Editoração na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

Preparo do manuscrito

Submissão de trabalhos

Serão aceitos trabalhos acompanhados de carta assinada por todos os autores, com descrição do tipo de trabalho e da área temática, declaração de que o trabalho está sendo submetido apenas à Revista de Nutrição e de concordância com a cessão de direitos autorais e uma carta sobre a principal contribuição do estudo para a área.

Caso haja utilização de figuras ou tabelas publicadas em outras fontes, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso.

Enviar os manuscritos via site <<http://mc04.manuscriptcentral.com/rn-scielo>>, preparados em espaço entrelinhas 1,5, com fonte Arial 11. O arquivo deverá ser gravado em editor de texto similar ou superior à versão 97-2003 do Word (Windows).

É fundamental que o escopo do artigo **não contenha qualquer forma de identificação da autoria**, o que inclui referência a trabalhos anteriores do(s) autor(es), da instituição de origem, por exemplo.

O texto deverá contemplar o número de palavras de acordo com a categoria do artigo. As folhas deverão ter numeração personalizada desde a folha de rosto (que deverá apresentar o número 1). O papel deverá ser de tamanho A4, com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).

Os artigos devem ter, aproximadamente, 30 referências, exceto no caso de artigos de revisão, que podem apresentar em torno de 50. Sempre que uma referência possuir o número de *Digital Object Identifier* (DOI), este deve ser informado.

Versão reformulada: a versão reformulada deverá ser encaminhada via <<http://mc04.manuscriptcentral.com/rn-scielo>>. **O(s) autor(es) deverá(ão) enviar apenas a última versão do trabalho.**

O texto do artigo deverá empregar fonte colorida (cor azul) ou sublinhar, para todas as alterações, juntamente com uma carta ao editor, reiterando o interesse em publicar nesta Revista e informando quais alterações foram processadas no manuscrito, na versão reformulada. Se houver discordância quanto às recomendações dos revisores, o(s) autor(es) deverão apresentar os argumentos que justificam sua posição. O título e o código do manuscrito deverão ser especificados.

Página de rosto deve conter

- a) título completo - deve ser conciso, evitando excesso de palavras, como "avaliação do....", "considerações acerca de..." 'estudo exploratório....';
- b) *short title* com até 40 caracteres (incluindo espaços), em português (ou espanhol) e inglês;
- c) nome de todos os autores por extenso, indicando a filiação institucional de cada um. Será aceita uma única titulação e filiação por autor. O(s) autor(es) deverá(ão), portanto, escolher, entre suas titulações e filiações institucionais, aquela que julgar(em) a mais importante.

- d) Todos os dados da titulação e da filiação deverão ser apresentados por extenso, sem siglas.
- e) Indicação dos endereços completos de todas as universidades às quais estão vinculados os autores;
- f) Indicação de endereço para correspondência com o autor para a tramitação do original, incluindo fax, telefone e endereço eletrônico;

Observação: esta deverá ser a única parte do texto com a identificação dos autores.

Resumo: todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do *abstract* em inglês.

Para os artigos originais, os resumos devem ser estruturados destacando objetivos, métodos básicos adotados, informação sobre o local, população e amostragem da pesquisa, resultados e conclusões mais relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicando formas de continuidade do estudo.

Para as demais categorias, o formato dos resumos deve ser o narrativo, mas com as mesmas informações.

O texto não deve conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme <<http://decs.bvs.br>>.

Texto: com exceção dos manuscritos apresentados como Revisão, Comunicação, Nota Científica e Ensaio, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos:

Introdução: deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema, e que destaque sua relevância. Não deve ser extensa, a não ser em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

Métodos: deve conter descrição clara e sucinta do método empregado, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, incluindo: procedimentos adotados; universo e amostra; instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação; tratamento estatístico.

Em relação à análise estatística, os autores devem demonstrar que os procedimentos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Informar que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde e fornecer o número do processo.

Ao relatar experimentos com animais, indicar se as diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais - ou se qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório - foram seguidas.

Resultados: sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto.

Tabelas, quadros e figuras devem ser limitados a cinco no conjunto e numerados consecutiva e independentemente com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de menção dos dados, e devem vir em folhas individuais e separadas, com indicação de sua localização no texto. **É imprescindível a informação do local e ano do estudo.** A cada um se deve atribuir um título breve. Os quadros e tabelas terão as bordas laterais abertas. O(s) autor(es) se responsabiliza(m) pela qualidade das figuras (desenhos, ilustrações, tabelas, quadros e gráficos), que deverão ser elaboradas em tamanhos de uma ou duas colunas (7 e 15cm, respectivamente); **não é permitido o formato paisagem.** Figuras digitalizadas deverão ter extensão jpeg e resolução mínima de 400 dpi.

Gráficos e desenhos deverão ser gerados em programas de desenho vetorial (*Microsoft Excel*, *CorelDraw*, *Adobe Illustrator* etc.), acompanhados de seus parâmetros quantitativos, em forma de tabela e com nome de todas as variáveis.

A publicação de imagens coloridas, após avaliação da viabilidade técnica de sua reprodução, será custeada pelo(s) autor(es). Em caso de manifestação de interesse por

parte do(s) autor(es), a Revista de Nutrição providenciará um orçamento dos custos envolvidos, que poderão variar de acordo com o número de imagens, sua distribuição em páginas diferentes e a publicação concomitante de material em cores por parte de outro(s) autor(es).

Uma vez apresentado ao(s) autor(es) o orçamento dos custos correspondentes ao material de seu interesse, este(s) deverá(ão) efetuar depósito bancário. As informações para o depósito serão fornecidas oportunamente.

Discussão: deve explorar, adequada e objetivamente, os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

Conclusão: apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. **Não serão aceitas citações bibliográficas nesta seção.**

Agradecimentos: podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

Anexos: deverão ser incluídos apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá aos editores julgar a necessidade de sua publicação.

Abreviaturas e siglas: deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do significado, por extenso, quando da primeira citação no texto. Não devem ser usadas no título e no resumo.

Referências de acordo com o estilo Vancouver

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, conforme o estilo *Vancouver*.

Nas referências com dois até o limite de seis autores, citam-se todos os autores; acima de seis autores, citam-se os seis primeiros autores, seguido de *et al.*

As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

Não serão aceitas citações/referências de **monografias** de conclusão de curso de graduação, **de trabalhos** de Congressos, Simpósios, *Workshops*, Encontros, entre outros, e de **textos não publicados** (aulas, entre outros).

Se um trabalho não publicado, de autoria de um dos autores do manuscrito, for citado (ou seja, um artigo *in press*), será necessário incluir a carta de aceitação da revista que publicará o referido artigo.

Se dados não publicados obtidos por outros pesquisadores forem citados pelo manuscrito, será necessário incluir uma carta de autorização, do uso dos mesmos por seus autores.

Citações bibliográficas no texto: deverão ser expostas em ordem numérica, em algarismos arábicos, meia linha acima e após a citação, e devem constar da lista de referências. Se forem dois autores, citam-se ambos ligados pelo "&"; se forem mais de dois, cita-se o primeiro autor, seguido da expressão *et al.*

A exatidão e a adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo são de responsabilidade do autor. Todos os autores cujos trabalhos forem citados no texto deverão ser listados na seção de Referências.

Exemplos

Artigo com mais de seis autores

Oliveira JS, Lira PIC, Veras ICL, Maia SR, Lemos MCC, Andrade SLL, *et al.* Estado nutricional e insegurança alimentar de adolescentes e adultos em duas localidades de baixo índice de desenvolvimento humano. Rev Nutr. 2009; 22(4): 453-66. doi: 10.1590/S1415-52732009000400002.

Artigo com um autor

Burlandy L. A construção da política de segurança alimentar e nutricional no Brasil: estratégias e desafios para a promoção da intersetorialidade no âmbito federal de governo. Ciênc Saúde Coletiva. 2009; 14(3):851-60. doi: 10.1590/S1413-81232009000300020.

Artigo em suporte eletrônico

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

Sichieri R, Moura EC. Análise multinível das variações no índice de massa corporal entre adultos, Brasil, 2006. Rev Saúde Pública [Internet]. 2009 [acesso 2009 dez 18]; 43(Suppl.2):90-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000900012&lng=pt&nrm=iso>. doi: 10.1590/S0034-89102009000900012.

Livro

Alberts B, Lewis J, Raff MC. Biologia molecular da célula. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

Livro em suporte eletrônico

Brasil. Alimentação saudável para pessoa idosa: um manual para o profissional da saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [acesso 2010 jan 13]. Disponível em: <http://200.18.252.57/services/e-books/alimentacao_saudavel_idosa_profissionais_saude.pdf>.

Capítulos de livros

Aciolly E. Banco de leite. In: Aciolly E. Nutrição em obstetrícia e pediatria. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. Unidade 4.

Capítulo de livro em suporte eletrônico

Emergency contraceptive pills (ECPs). In: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 4th ed. Geneva: WHO; 2009 [cited 2010 Jan 14]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563888_eng.pdf>.

Dissertações e teses

Duran ACFL. Qualidade da dieta de adultos vivendo com HIV/AIDS e seus fatores associados [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

Texto em formato eletrônico

Sociedade Brasileira de Nutrição Parental e Enteral [Internet]. Assuntos de interesse do farmacêutico atuante na terapia nutricional. 2008/2009 [acesso 2010 jan 14]. Disponível em: <<http://www.sbnpe.com.br/ctdpg.php?pg=13&ct=A>>.

Programa de computador

Software de avaliação nutricional. DietWin Professional [programa de computador]. Versão 2008. Porto Alegre: Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados; 2008. Para

outros exemplos recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) <<http://www.icmje.org>>.

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) <<http://www.icmje.org>>.

Lista de checagem

- Declaração de responsabilidade e transferência de direitos autorais assinada por cada autor.
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências, está reproduzido com letras fonte Arial, corpo 11 e entrelinhas 1,5 e com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).
- Indicação da categoria e área temática do artigo.
- Verificar se estão completas as informações de legendas das figuras e tabelas.
- Preparar página de rosto com as informações solicitadas.
- Incluir o nome de agências financiadoras e o número do processo.
- Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o título, o nome da instituição, o ano de defesa.
- Incluir título do manuscrito, em português e em inglês.
- Incluir título abreviado (short title), com 40 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas.
- Incluir resumos estruturados para trabalhos submetidos na categoria de originais e narrativos para manuscritos submetidos nas demais categorias, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras nos dois idiomas, português e inglês, ou em espanhol, nos casos em que se aplique, com termos de indexação
- Verificar se as referências estão normalizadas segundo estilo Vancouver, ordenadas na ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, e se todas estão citadas no texto.
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas.
- Cópia do parecer do Comitê de Ética em pesquisa.

Documentos

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

Declaração de responsabilidade e transferência de direitos autorais

Cada autor deve ler e assinar os documentos (1) Declaração de Responsabilidade e (2) Transferência de Direitos Autorais, nos quais constarão:

- Título do manuscrito:

- Nome por extenso dos autores (na mesma ordem em que aparecem no manuscrito).

- Autor responsável pelas negociações:

1. Declaração de responsabilidade: todas as pessoas relacionadas como autoras devem assinar declarações de responsabilidade nos termos abaixo:

- "Certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, que não omiti quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo";

- "Certifico que o manuscrito é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, não foi enviado a outra Revista e não o será, enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista de Nutrição, quer seja no formato impresso ou no eletrônico".

2. Transferência de Direitos Autorais: "Declaro que, em caso de aceitação do artigo, a Revista de Nutrição passa a ter os direitos autorais a ele referentes, que se tornarão propriedade exclusiva da Revista, vedado a qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, farei constar o competente agradecimento à Revista".

Assinatura do(s) autores(s) Data ____ / ____ / ____

Justificativa do artigo

Destaco que a principal contribuição do estudo para a área em que se insere é a seguinte: (Escreva um parágrafo justificando porque a revista deve publicar o seu artigo, destacando a sua relevância científica, a sua contribuição para as discussões na área em que se insere, o(s) ponto(s) que caracteriza(m) a sua originalidade e o conseqüente potencial de ser citado). Dada a competência na área do estudo, indico o nome dos

BARBOSA, J. M. Tese de Doutorado. UFPE 2015. _____

seguintes pesquisadores (três) que podem atuar como revisores do manuscrito. Declaro igualmente não haver qualquer conflito de interesses para esta indicação.

ANEXO E – Aprovação do comitê de ética

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 4037 - 14 intitulado **“Excesso de peso e alterações metabólicas em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um centro de referência do Nordeste do Brasil”** apresentado pela (o) pesquisadora(o) **Janine Maciel Barbosa** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 16 de abril de 2014.

Recife, 09 de maio de 2014


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei: 9851 de 08/11/87
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei: 5013 de 14/05/84
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec: 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL - 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br