

MARIA IVONE OLIVEIRA PINTO VILELA

**DÉFICIT DO CRESCIMENTO E ALTERAÇÃO DO
EIXO GH/IGF1 EM PACIENTES TRATADOS PARA A
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NA INFÂNCIA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

BELO HORIZONTE

2010

MARIA IVONE OLIVEIRA PINTO VILELA

**DÉFICIT DO CRESCIMENTO E ALTERAÇÃO DO EIXO GH/IGF1
EM PACIENTES TRATADOS PARA A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA NA INFÂNCIA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Marcos Borato Viana

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Ricardo Santiago Gomez

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Pena

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-graduação Saúde da Criança e do Adolescente: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Medicina – Área de Concentração em Pediatria :

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof. Marco Antônio Duarte

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Profa. Michelli Ralil da Costa

Profa. Marcela Guimarães Cortes

MARIA IVONE OLIVEIRA PINTO VILELA

**DÉFICIT DO CRESCIMENTO E ALTERAÇÃO DO EIXO GH/IGF1
EM PACIENTES TRATADOS PARA LEUCEMIA LINFOBLÁTICA
AGUDA NA INFÂNCIA**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Borato Viana, orientador

Profa. Dra. Maria Cristina Lopes Araújo de Oliveira

Prof. Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Prof. Dr. Paulo Sucasas da Costa

SUPLENTES

Profa. Dra. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2010

DEDICATÓRIA

*Aos meus amados filhos, Ana Carolina
e Marco Túlio e esposo, Osvaldinho.*

*Aos meus queridos pais com todo o
meu amor e admiração*

AGRADECIMENTOS

Agradeço

A Deus por iluminar e guiar todos os meus passos.

Aos pacientes, minha eterna gratidão.

Ao meu orientador, Marcos Borato Viana, pelos inúmeros ensinamentos, pelo constante apoio, disponibilidade, estímulo e amizade, meu mais profundo agradecimento e admiração.

Aos meus amados pais, pelo amor incondicional.

Aos meus filhos, Ana Carolina e Marco Túlio e ao meu esposo, Osvaldinho com todo o meu amor.

A acadêmica Marina de Oliveira Serravite pela ajuda inestimável durante todas as etapas de construção desta pesquisa.

A acadêmica Natália Bragança Oliveira pela imprescindível colaboração durante a pesquisa.

A Mariana Ferreira Bizzi pela gentileza e enorme ajuda durante a realização dos exames laboratoriais.

A colega Patrícia Carneiro de Brito pela ajuda constante durante toda a coleta de dados no Hospital Araújo Jorge.

As professoras Sílvia Lêda França Moura de Paula e Estela Muszkat Jatene pelo apoio e preciosos ensinamentos.

Ao professor Paulo Luiz Francescantonio pela inestimável orientação na realização dos exames laboratoriais e ao Laboratório Padrão que viabilizou o transporte das amostras sanguíneas de Goiânia para Belo Horizonte.

Ao biomédico Adair Simões Filho pela ajuda prestada durante a realização dos exames laboratoriais.

À colega Jozélia Rego que gentilmente viabilizou a estocagem das amostras sanguíneas até o momento da realização dos exames laboratoriais

Aos colegas do Departamento de Pediatria e Puericultura, pelo enorme apoio recebido.

Aos funcionários do Ambulatório Borges da Costa, Hospital Araújo Jorge e do Hospital das Clínicas (UFG) pela ajuda prestada durante a coleta de dados.

O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.

Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.

Cora Coralina

SUMÁRIO

	página
Lista de Abreviaturas.....	x
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 Tratamento da LLA.....	5
2.2 Crescimento e secreção do hormônio de crescimento.....	6
2.3 Diagnóstico da deficiência do hormônio de crescimento.....	8
2.4 Fatores de risco para o déficit de crescimento pós tratamento da LLA.....	13
2.5 Crescimento durante o tratamento da LLA.....	20
2.6 Estatura final e secreção do hormônio de crescimento em sobreviventes da LLA.....	21
3 OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo geral.....	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	31
4.1 Critérios de inclusão.....	31
4.2 Critérios de exclusão.....	32
4.3 Dados coletados.....	33
4.4 Esquema terapêutico utilizado.....	35
4.4.1 Grupo I.....	35
4.4.2 Grupo II.....	38
4.5 Avaliação laboratorial.....	41
4.5.1 Avaliação hormonal basal.....	41

4.5.2 Testes farmacológicos de estímulo ao GH.....	41
4.6 Metodologia laboratorial.....	43
4.6.1 Determinação dos níveis séricos do GH.....	43
4.6.2 Determinação dos níveis séricos dos demais hormônios.....	43
4.7 Critérios para classificar um paciente como portador de deficiência do GH.....	44
4.8 Análise estatística.....	44
5 REFERÊNCIAS.....	46
6 ARTIGO.....	61
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
8 ANEXOS.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
BFM	Protocolo do grupo cooperativo alemão Berlin-Frankfurt-München
DP	Desvio Padrão
FAB	Franco-Americano-Britânico
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GCBTLI	Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda
GH	Hormônio de Crescimento
GHRH	Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
Gy	Gray
HDL	Lipoproteína da Alta Densidade
IGF-1	Fator de Crescimento Insulina-Símile Tipo 1
IGFPB3	Proteína de Ligação do Fator de Crescimento Insulina-Símile do tipo 3
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
kDa	Kilodalton
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LSA₂L₂	Protocolo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
SDS	Escore de Desvio Padrão
SNC	Sistema Nervoso Central
WHO	Organização Mundial da Saúde

RESUMO

VILELA, M. I. O. P. **Déficit do Crescimento e Alteração do Eixo GH/IGF1 em Pacientes Tratados para Leucemia Linfoblástica Aguda na Infância.** Belo Horizonte, 2010. 103 p. Tese (Doutorado em Medicina) - Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Déficit do crescimento é uma frequente complicação do tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) na infância. Para avaliar a estatura final e o eixo GH/IGF1, foram avaliados, entre 2007 a 2009, 75 pacientes tratados para LLA na infância em três instituições: Hospital das Clínicas (UFMG), Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte, MG) e Hospital Araújo Jorge (Goiânia, Go). Um total de 75 pacientes com estatura final aceitou participar do estudo. Incluíram-se na pesquisa apenas meninas com idade inferior a 10 anos e meninos com idade inferior a 12 anos por ocasião do diagnóstico. Foram excluídas as crianças com infiltração do sistema nervoso central, as que sofreram irradiação cranioespinhal, as submetidas a tratamento hormonal prévio e aquelas sem dados antropométricos ao diagnóstico. Os protocolos quimioterápicos utilizados foram BFM-83, BFM-83 modificado e GBTLI-LLA 85. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 13,7 anos. Os dados de estatura e índice de massa corporal (IMC) foram convertidos na forma de escore do desvio-padrão (escore Z). Em 41 pacientes foi calculada a estatura-alvo. Vinte e sete pacientes foram submetidos aos exames hormonais (teste de estímulo ao GH pós-insulina, IGF-1, cortisol, T4 livre, estradiol e testosterona). Trinta e três crianças não haviam sido submetidas à radioterapia e 42 sim, sendo 38 com 18 Gy, um com 12 Gy e três com 24 Gy. A estatura final média dos 75 pacientes estava significativamente abaixo da população de referência (diferença do escore Z da estatura ao diagnóstico subtraída da estatura final, $\Delta\text{HAZ} = -0,61$, $p < 0,0001$). As crianças com idade ao diagnóstico igual ou inferior a 4 anos apresentaram maior comprometimento da estatura do que aquelas com idade ao diagnóstico superior a 4 anos ($p = 0,001$). O déficit de crescimento foi maior no grupo de crianças irradiadas do que naquele que não recebeu este tratamento, embora também tenha sido observado neste último ($p = 0,008$). Não foi observado efeito significativo do gênero sobre o déficit de crescimento. Não foi observado aumento significativo do IMC. A deficiência hormonal foi observada em cinco pacientes, sendo que quatro haviam sido submetidos à radioterapia. Dois pacientes apresentaram resposta ao ITT < 6 ng/mL e três pacientes apresentaram nível de IGF-1 abaixo de -2SDS para idade e gênero. O déficit estatural foi significativamente maior no grupo de pacientes com deficiência hormonal ($p < 0,001$). A estatura-alvo estava comprometida nestes pacientes. A função tireoidiana foi normal em todos os pacientes. Um paciente apresentou alteração do cortisol. Conclui-se do presente estudo que o tratamento da LLA na criança está associado ao prejuízo da estatura final, secundária principalmente ao déficit hormonal do eixo GH/IGF-1 em pacientes irradiados, mas também os não-irradiados podem sofrer comprometimento da estatura final. As crianças com idade inferior a quatro anos ao diagnóstico têm maior déficit estatural do que as crianças com mais de quatro anos.

Palavras-chave: crescimento; hormônio de crescimento; IGF-1; leucemia linfoblástica aguda; crianças; quimioterapia; radioterapia.

ABSTRACT

VILELA, M. I. O. P. **Height Deficit and Impairment of GH/IGF1 axis in Patients Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood.** Belo Horizonte, 2010. 103 p. Thesis (Doctor's Degree in Medicine) – Post-graduation Course at the Medical School of Universidade Federal de Minas Gerais.

Growth deficit is a frequent complication of the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in childhood. In order to evaluate final height and GH/IGF-1 axis a contact was made, between 2007 and 2009, with patients treated for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in three institutions: Hospital das Clínicas (UFMG), Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte, MG) e Hospital Araújo Jorge (Goiânia, GO). Seventy five patients agreed to participate in the study. Only girls younger than 10 and boys younger than 12 years old at diagnosis were included. Children with central nervous system involvement, treatment with cerebrospinal irradiation, previous or current hormone therapy and lack of adequate growth data at diagnosis were excluded. The chemotherapeutic protocol used was based on the German BMF protocol. The median period of follow-up after starting treatment was 13.7 years. Height and body mass index (BMI) were analysed as standard deviation score (SDS). Mid-parental target height was calculated in 41 patients. Twenty seven patients were submitted to hormonal tests (growth hormone after insulin tolerance test, IGF-1, cortisol, T4 and estradiol/testosterone). Central nervous system prophylaxis included either no cranial radiation therapy (n=33), irradiation with 24 Gy (n=3), 18 Gy (n=38), or 12 Gy (n=1). Final height was significantly reduced in comparison with a reference population (mean SDS for height between final height and diagnose, $\Delta\text{HAZ}=-0.61$, $P=0.0001$). Patients ≤ 4 years of age at diagnosis had a greater loss in final height, compared with patients > 4 years of age ($P=0.001$). Irradiated and non-irradiated patients had loss in final height, although it was greater in the first group ($P= 0.008$). No significant effect of gender on the relative growth deficit was observed. No increase in BMI SDS was observed. Abnormalities in the GH/IGF-1 axis was observed in five patients, two had GH peak < 6 ng/ml and three had serum IGF-1 concentration $< -2\text{SDS}$ for age and gender. Growth deficit was significantly greater in patients with hormonal deficiency compared with patients with no hormonal deficiency ($P<0.001$). Target height was compromised in patients with hormonal deficiency. Thyroid function was normal in all patients. One patient had low concentrations of cortisol. In conclusion, treatment of ALL in children is associated with deficit in final height, particularly in the ones younger than 4 at diagnosis and in those who received prophylactic cranial irradiation, although chemotherapy also play an important role in the process. GH/IGF-1 deficiency is particularly found in irradiated patients.

Key words: growth; growth hormone; IGF-1; acute lymphoblastic leukemia; children; chemotherapy; radiotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figuras do Manuscrito

página

Figura 1. Diferenças médias dos escores z (Δ HAZ) entre o diagnóstico e por ocasião da estatura final, estratificadas segundo o gênero, idade ao diagnóstico, e realização ou não de radioterapia craniana.

.....

87

Figura 2. Pico do GH pelo ITT (18 pacientes) e pós-clonidina

(2 pacientes que também realizaram o ITT).....

88

LISTA DE TABELAS

Tabelas da Seção Pacientes e Métodos	página
Tabela I. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes do Grupo I BFM 83 modificado.....	36
Tabela II. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes de baixo risco do Grupo II GBTLI 85.....	39
Tabela III. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes de risco intermediário e alto do Grupo II BMF-83 e BMF-83 modificado.....	40
Tabelas do Manuscrito	
Tabela I. Características epidemiológicas dos 75 pacientes.....	82
Tabela II. Intensidade do decréscimo relativo da estatura final em relação à do diagnóstico para os 59 pacientes que sofreram alguma perda estatural e esquema terapêutico utilizado.....	83
Tabela III. Valores dos escores z médios da Δ IMC (n=75) para as categorias analisadas.....	84
Tabela IV. Pacientes com alteração no eixo GH/IGF-1.....	85
Tabela V. Valores dos escores z médios da Δ HAZ nos pacientes submetidos aos exames laboratoriais (n=27), em análise univariada.....	86

FORMATO DA TESE

O texto está assim constituído:

1. Introdução, onde se detalha o problema clínico a ser analisado
2. Revisão da literatura referente ao objeto principal da pesquisa: o crescimento a longo prazo de crianças nas quais se diagnosticou leucemia linfoblástica
3. Objetivos do estudo
4. Casuística e métodos utilizados
5. Referências bibliográficas utilizadas nas seções anteriores
6. Artigo completo, em português, a ser submetido a periódico de circulação internacional, ainda sem tradução para a língua inglesa
7. Considerações finais sobre o estudo desenvolvido
8. Anexos
9. Artigo publicado no *Hormone Research in Paediatrics*, em 2013

1. INTRODUÇÃO

O crescimento constitui uns dos melhores indicadores de saúde da criança, refletindo as suas condições de vida no passado e no presente. Todo ser humano nasce com um potencial genético de crescimento que poderá ou não ser alcançado, dependendo de diversos agentes a que será exposto desde a concepção até a idade adulta (Ministério da Saúde, 2002). Vários problemas de ordem biofisiológica e psicossocial podem, adversamente, afetar o crescimento sendo que, muitas vezes, o crescimento anormal constitui a primeira manifestação de uma grande variedade de processos patológicos (Keane, 2007).

Dentre as diversas condições que podem afetar o crescimento, o déficit de crescimento secundário ao tratamento do câncer na infância reveste-se de especial importância. Os progressos ocorridos no tratamento do câncer vêm proporcionando o aumento do número de sobreviventes e permitindo que os mesmos atinjam a idade adulta (Hudson, 2008).

O câncer infanto-juvenil (abaixo de 19 anos) é considerado raro quando comparado, com a freqüência, a dos tumores no adulto, correspondendo entre 2% e 3% de todos os tumores malignos (INCA, 2007). Segundo o Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde (DATASUS), no ano de 2006, as neoplasias foram responsáveis por 15,48% dos óbitos entre as crianças de 5 a 9 anos, representando, assim, a segunda causa de morte (excluindo óbitos por demais causas definidas), sucedendo apenas, às causas externas (Ministério da Saúde, 2006).

Das neoplasias na infância, a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a mais frequente, com incidência de 3 a 4/100.000 em pacientes de 0 a 14 anos de idade e aproximadamente 1/100.000 entre os maiores de 15 anos (Altekruse, et al., 2010). Representa 34% de todas as neoplasias diagnosticadas nessa faixa etária, com pico de incidência entre 2 e 5 anos de idade (Gurney et al., 1995).

No estado de São Paulo, segundo registro de base hospitalar situado na Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), na faixa etária pediátrica (0 a 18 anos), desde o ano de 2000 até junho de 2008, foram registrados 8.768 casos de câncer na infância, correspondendo a 3,2% do total. Os tipos mais frequentes foram leucemias

(25,7%), linfomas (16,3%) e tumores do SNC (12,8%) (Fundação Oncocentro de São Paulo, 2008).

Embora as neoplasias constituam importante causa de mortalidade infantil, como mencionado acima, nos últimos vinte e cinco anos, o índice de mortalidade por câncer na infância caiu drasticamente, estimando-se que tenha sido reduzido em 40% entre 1975 e 1995 (Chessells et al., 1995). A sobrevida a longo prazo, definida arbitrariamente como a não-recorrência da doença num período de 5 anos em crianças vítimas de câncer, é de aproximadamente 75% nos dias atuais (Sklar, 2001; Meck et al., 2006;). Em 1997, foi estimado que o número de sobreviventes de câncer na infância, nos Estados Unidos, era de 270.000; 46% tinham entre 20 e 40 anos e 18% tinham mais de 40 anos. Cerca de 1 em 640 adultos jovens, entre 20 e 39 anos de idade, é sobrevivente de câncer na infância (Oeffinger et al., 2009).

O índice de sobrevida da LLA, na criança, passou de menos de 10% na década de 60 para mais de 75 a 80% nos dias atuais (Sklar, 2000; Moghrabi et al., 2007; Onciu, 2009) . Segundo o Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (GCBTLI), desde o primeiro estudo (1980-1982), observou-se uma melhoria na sobrevida, que passou de 50% para 58% no segundo estudo (1982-1985) e 70% no terceiro estudo (1985-1988) (Brandalise et al., 1993).

A melhora considerável do prognóstico, nas últimas décadas, resultou de uma série de fatores, entre eles a identificação de drogas antineoplásicas efetivas no final das décadas de 1940 e 1950, aliada à adoção de estratégias de tratamento mais agressivas, que incluem o uso de quimioterapia combinada, em vez do uso de um único agente, além de avanços em cuidados básicos, incluindo a prevenção e o tratamento dos processos infecciosos em pacientes imunocomprometidos e suporte hemoterápico (Niemeyer & Sallan, 1998; Sklar, 1999; Pui, 2008; Onciu, 2009).

As neoplasias e seu tratamento podem levar a várias alterações físicas e psicossociais que predisõem os sobreviventes do câncer, na infância, a uma maior morbidade e a uma mortalidade mais precoce quando comparados com a população geral. Praticamente qualquer órgão pode ser afetado pela quimioterapia, radioterapia, e/ou cirurgia necessárias para a cura do câncer. As complicações tardias incluem morte prematura, neoplasia secundária, disfunção de órgãos, redução do crescimento e desenvolvimento, diminuição da fertilidade, prejuízo da função intelectual, dificuldade na obtenção de emprego e redução na qualidade de

vida (Oberfield, 2007; Mody et al., 2008; American Academy of Pediatrics, 2009). Embora algumas complicações possam ser detectadas logo após o diagnóstico e início do tratamento, muitas só se manifestam vários anos após o término do mesmo. Em algumas crianças, por exemplo, problemas relacionados ao tratamento do câncer podem se manifestar após o completo crescimento e desenvolvimento puberal (Hudson, 2008; Meck et al., 2006).

Aproximadamente, dois terços dos sobreviventes de câncer na infância desenvolverão algum tipo de complicação médica ou deficiência que pode ser diretamente atribuível ao tratamento ao qual foram previamente submetidos (Sklar, 1999; Dickerman, 2007; Hudson, 2008). Em estudo transversal, o *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), que comparou uma coorte de 10.397 sobreviventes com um grupo controle (3.034 irmãos), constatou que 62,3% dos sobreviventes tinham, pelo menos, uma condição física crônica, com diferença significativa entre os grupos (Oeffinger et al., 2006).

Outro estudo sobre os efeitos tardios do câncer, no qual os autores acompanharam 123 pacientes tratados de câncer na infância, constatou que 54% dos pacientes apresentavam efeitos tardios leves (Grau I e II) e 39% apresentavam efeitos tardios de moderados a graves (Grau III e IV). A classificação utilizada pelos autores foi desenvolvida pelo *National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3)*. Efeitos de Grau I são mínimos e normalmente assintomáticos. Efeitos de grau II são moderados, normalmente sintomáticos, mas não impedem as atividades diárias. Efeitos grau III são considerados severos, requerendo intervenção mais criteriosa. Efeitos grau IV são aqueles com risco de vida (Blaauwbroek et al., 2007).

Os sobreviventes do câncer na infância requerem, portanto, criterioso acompanhamento, a fim de que as complicações advindas do tratamento sejam detectadas e tratadas precocemente. Com esse intuito, o *Children's Oncology Group* (COG), apoiado pelo *National Cancer Institute* (América do Norte), desenvolveu um guia baseado nos riscos específicos às exposições terapêuticas (*Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers*), que contém recomendações sobre o rastreamento das complicações tardias que podem ocorrer como consequência do tratamento das neoplasias na infância. O guia do COG encontra-se

disponível para consulta no endereço eletrônico www-survivorshipguidelines.org e deve ser do conhecimento não só dos especialistas, como também dos pediatras gerais, que têm importante papel no cuidado dessa população que vem crescendo rapidamente (Landier et al., 2008; Oeffinger et al., 2009; American Academy of Pediatrics 2009).

As complicações, a longo prazo, do tratamento do câncer na infância, são determinadas por diversos fatores, incluindo o tipo de câncer, idade ao diagnóstico, quimioterapia e radioterapia utilizadas, predisposição genética e hábitos de vida (Cohen, 2005).

Os distúrbios endocrinológicos representam o efeito tardio pós-tratamento do câncer de maior prevalência, tendo sido documentados em cerca de 40% dos sobreviventes. Das sequelas endocrinológicas, destacam-se baixa estatura, deficiência do hormônio de crescimento, puberdade precoce, disfunção gonadal, desmineralização óssea e obesidade (Howard & Pui, 2002).

Os dados da literatura referentes ao crescimento de crianças tratadas para LLA ainda são conflitantes. Estudos de acompanhamento, a longo prazo, mostram que mais de um quarto dos sobreviventes estava abaixo do percentil 5 dos valores normais para a população. O padrão mais frequentemente observado nesses pacientes é o de baixa velocidade de crescimento durante o tratamento, com recuperação estatural após o fim do mesmo, seguido de um segundo período de diminuição da velocidade de crescimento por ocasião da puberdade.

A causa do déficit de crescimento é multifatorial, dependendo dos diferentes protocolos quimioterápicos utilizados e da forma de profilaxia do Sistema Nervoso Central (SNC) utilizada, ou seja, com ou sem radioterapia. A variação da dose da radioterapia utilizada também parece contribuir para a divergência entre os resultados de diversos trabalhos (Logghe et al., 1988; Sklar, 1997).

O presente estudo pretende avaliar o crescimento, particularmente a estatura final, e a deficiência da secreção do hormônio de crescimento, aparentemente a principal complicação endócrina pós-tratamento do câncer, em pacientes que receberam tratamento para a LLA na infância.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Tratamento da LLA

Algumas considerações sobre o tratamento da LLA se fazem necessárias para melhor entendimento dos seus efeitos sobre o crescimento e secreção do hormônio de crescimento.

Na maioria dos serviços onco-hematológicos, o tratamento da LLA é composto por três fases: indução, consolidação e manutenção. A indução consiste no uso de quimioterápicos por curto período (dexametasona ou prednisona, vincristina, L-asparaginase e/ou antraciclina, associadas à infusão intratecal de quimioterápicos) e objetiva a erradicação macroscópica e microscópica da leucemia. É seguida da intensificação ou consolidação a fim de se reduzir drasticamente a doença residual, detectável por métodos moleculares e/ou de citometria de fluxo. A última fase, mais prolongada, visa a assegurar a manutenção da remissão clínica, microscópica e molecular, e dura em torno de dois anos (Onciu, 2009).

O tratamento pré-sintomático do sistema nervoso central (SNC) é realizado, nas três fases, pelo uso de infusão intratecal de quimioterápicos e administração intravenosa de quimioterápicos em dose alta para penetração adequada no SNC. Em alguns pacientes, acrescenta-se a irradiação craniana “profilática” na fase de consolidação omitindo-se, então, a quimioterapia intratecal durante a manutenção. Os pacientes são classificados em grupos de risco e os critérios utilizados para essa classificação são principalmente a idade, o número de leucócitos no sangue periférico, a presença de leucemia no SNC, as dimensões do fígado e do baço e os subtipos imunofenotípicos e genéticos. A ausência de remissão após 14 ou 28 dias de tratamento, seja pela morfologia microscópica ou por métodos moleculares ou de imunofenotipagem, também constitui fator de risco para a recidiva e óbito (Onciu, 2009).

A inclusão da radioterapia nos protocolos de tratamento da LLA no final da década de 60 resultou numa melhora considerável da sobrevida, por reduzir o risco

de recidiva no SNC. Inicialmente o tratamento direcionado ao SNC consistia em dose de 24 grays (Gy) de irradiação cranioespinal, mas esse tratamento levava a efeitos deletérios importantes na função neurocognitiva e neuroendócrina. A fim de reduzir esses efeitos deletérios, protocolos subsequentes eliminaram a irradiação espinal, diminuíram a dose para 18 Gy ou 12 Gy, ou substituíram a irradiação pelo uso intratecal e sistêmico de drogas, como altas doses de metotrexate. Atualmente, a radioterapia teve seu uso restringido, sendo utilizada em menos de 20% dos pacientes com alto risco de recaída do SNC. A possibilidade de ser eliminada do tratamento nos casos novos de LLA vem sendo estudada Pui et al., 2008; Nathan et al., 2009).

2.2. Crescimento e secreção do hormônio de crescimento

O crescimento somático normal resulta de uma interação complexa entre fatores hormonais, nutricionais, genéticos e ambientais. O crescimento intrauterino é influenciado pelo tamanho do útero, nutrição e estado metabólico. Hormônios como a insulina, o fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1), e suas proteínas ligadoras desempenham importante papel no crescimento fetal. O hormônio de crescimento (GH) e hormônios tireoidianos são os hormônios mais importantes no controle do crescimento no período pós-natal, exercendo ainda papel importante os hormônios sexuais e os glicocorticóides. Nos seres humanos, o crescimento cessa após a puberdade, como resultado da maturação e fusão das epífises, resultante da ação estrogênica, em ambos os gêneros (Rose et al., 2005).

O GH é secretado pela hipófise anterior de forma pulsátil, principalmente durante o sono, exercícios e estresse fisiológico. A secreção de GH resulta da interação entre dois peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador do GH (GHRH) e a somatostatina ou hormônio inibidor da liberação de somatotropina.

A secreção do GHRH e da somatostatina não está completamente compreendida. Vários neurotransmissores e neuropeptídeos estão envolvidos na regulação da liberação dos mesmos. Esses são influenciados por diversos fatores como estresse, sono, jejum, hipoglicemia e exercício, que constituem a base para um grande número de testes de estímulo ao GH, empregados na avaliação da reserva/capacidade da secreção do GH. A secreção do GH é influenciada também

por uma variedade de hormônios não-peptídeos, como andrógenos, estrógenos, tiroxina e glicocorticóides. O mecanismo pelo qual estes hormônios regulam a secreção do GH parece envolver ação tanto a nível hipotalâmico, como hipofisário. Sabe-se, por exemplo, que tanto o hipotireoidismo bem como o hipercortisolismo podem suprimir a secreção espontânea e provocada do GH. Os esteroides gonadais parecem ser responsáveis pelo incremento na secreção do GH por ocasião da puberdade (Sam & Frohman, 2008; Reiter & Rosenfeld, 2008).

A secreção do GH também é regulada por peptídeos produzidos na maioria dos órgãos e tecidos, particularmente no fígado, denominados fatores de crescimento insulina-símile (IGFs). Receptores específicos de IGF-1 e IGF2 têm sido identificados em células da hipófise. O mecanismo de regulação da secreção do GH se dá por retroalimentação negativa mediada por IGF-1. Outro fator importante na secreção do GH é a grelina (secretagogo endógeno do GH), que tem sua secreção aumentada antes das refeições, levando ao aumento da fome e da secreção do GH, através de estímulos de receptores secretagogos localizados no hipotálamo e na hipófise (Rose et al., 2005).

O GH representa uma mistura heterogênea de moléculas. A forma principal contém 191 aminoácidos e peso molecular de 22 kDa e corresponde a 75% do GH secretado pela hipófise. O GH de 22 kDa é considerado o padrão com o qual as outras formas são comparadas quanto à estrutura química e atividade biológica. A segunda forma mais abundante, correspondendo a 5-10% do GH hipofisário, é uma variante de peso molecular de 20 kDa e 176 aminoácidos (Reiter & Rosenfeld, 2008).

O GH circula em forma livre, ou ligado a uma proteína de ligação (GHBP) que é estruturalmente similar à porção extracelular do receptor do GH. Ele se liga a seu receptor e induz à multiplicação de condrócitos na placa epifisária de crescimento, além de estimular a secreção de IGF-1 pelo fígado e outros tecidos. Muitas das ações do GH que promovem o crescimento são mediadas pela IGF-1. A proteína de ligação do IGF do tipo 3 (IGFBP3) é altamente dependente do GH (Reiter & Rosenfeld, 2008).

Os níveis séricos de IGF-1 no período neonatal correspondem em torno de 30 a 50% dos níveis encontrados no adulto. As concentrações séricas aumentam durante a infância e atingem níveis do adulto no início da maturação sexual. Durante a puberdade, os níveis de IGF-1 aumentam de 2 a 3 vezes em relação ao do adulto, refletindo a fase denominada “acromegalia da puberdade” característica da adolescência. Os níveis durante a adolescência se correlacionam melhor com o estágio de Tanner ou com a idade óssea do que com a idade cronológica. Após a adolescência, ou pelo menos após os 20 a 30 anos de idade, os níveis séricos de IGF-1 caem de forma gradual. Além da idade, o grau de maturação sexual e o estado nutricional influenciam os níveis de IGF-1 (Reiter & Rosenfeld, 2008).

A meia vida plasmática do GH é de cerca de 15 minutos. Sua secreção ocorre de forma pulsátil, sendo que os picos de maior amplitude são observados nas fases 3 e 4 do sono profundo. Medidas contínuas de GH revelam padrão de secreção pulsátil separado por intervalos durante os quais o GH não pode ser detectado (<0,4 µg/L). Utilizando-se ensaios laboratoriais convencionais, as concentrações séricas do GH estão muito abaixo dos limites de detecção em cerca de 50% das amostras obtidas de indivíduos saudáveis. No feto, a concentração do GH é alta, atingindo cerca de 150 µg/L no meio da gestação, a qual é seguida por queda até o nascimento devido a provável *feedback* negativo, secundário aos elevados níveis de IGF-1 característicos dos últimos meses. Os valores médios de GH caem de 25 a 30 µg/L no período neonatal, para aproximadamente 5-7 µg/L durante a infância e início da puberdade. A seguir, observa-se, nas fases média e final da puberdade, incremento na amplitude dos picos e na quantidade total de GH, sem mudança na frequência dos picos. A amplitude dos picos de GH cai inexoravelmente com a idade, de modo que os níveis de GH de um indivíduo de meia idade, é cerca de 20 a 30% dos níveis encontrados na puberdade (Reiter & Rosenfeld, 2008).

2.3. Diagnóstico da deficiência do hormônio de crescimento

Está bem estabelecido que a irradiação craniana pode causar alterações na secreção do GH. O *Consensus Guideline* da *GH Research Society* de 2007

recomenda realizar a avaliação do GH nos pacientes submetidos à irradiação craniana ou tratamento de tumor craniano (Ho, 2007).

Crianças com deficiência do GH geralmente apresentam baixa estatura, definida como estatura inferior a 2 desvios-padrão da média populacional, e baixa velocidade de crescimento para a idade e estágio puberal. No adulto, as alterações clínicas secundárias à deficiência do GH são numerosas e inespecíficas, não existindo um único sinal patognomônico da deficiência do mesmo (Toogood & Stewart, 2008).

A síndrome da deficiência do GH no adulto só foi bem caracterizada recentemente. Sabe-se que os adultos com déficit de GH apresentam consequências metabólicas como a adiposidade, alterações no metabolismo lipídico (aumento no colesterol total e LDL, redução de HDL e hipertrigliceridemia), no metabolismo glicídico (resistência insulínica), redução de massa e força musculares, redução da densidade mineral óssea, diminuição da capacidade de exercício, pior qualidade de vida e mortalidade prematura, particularmente por doença cardiovascular (Shalet et al., 1998; Conceição et al., 2003; Maghnie et al., 2005).

Por muitos anos, o diagnóstico da deficiência do GH era baseado apenas em dados clínicos. A partir do isolamento do GH e da possibilidade de sua mensuração por radioimunoensaio, sua dosagem passou a fazer parte da rotina de avaliação dos pacientes com suspeita de déficit do GH (Paula & Czepielewski, 2008).

O caráter pulsátil da secreção do GH (aproximadamente 6 pulsos em 24 horas), as variações entre os pulsos durante o dia e a noite, a influência da idade na secreção do GH, somados à baixa meia-vida do GH circulante, fazem com que a dosagem sérica isolada do mesmo seja destituída de valor diagnóstico na avaliação de sua deficiência (Pandian & Nakamoto, 2004).

A dosagem contínua da secreção do GH, através da coleta de múltiplas amostras sanguíneas (a cada 20 – 30 minutos) por um período de 12 a 24 horas, permite avaliar a secreção média e o padrão diurno do GH, o número e a quantificação dos picos do mesmo. Independente do parâmetro utilizado, observa-se sobreposição dos valores de GH entre pacientes considerados deficientes e os controles, assim como pode-se observar grande diferença nos resultados obtidos em um mesmo indivíduo, submetido ao exame em dias diferentes. O elevado custo, o

desconforto ocasionado ao paciente, e a baixa reprodutibilidade, somados ao tempo despendido em sua realização, fazem com que este teste seja pouco utilizado na prática clínica (Pandian & Nakamoto, 2004).

Por essa razão, uma série de testes fisiológicos e farmacológicos tem sido utilizada para demonstrar a suficiência, ou não, da secreção do GH. Atualmente, dentre os testes mais comumente realizados, citam-se a hipoglicemia insulínica e o estímulo por clonidina, arginina, glucagon, L-Dopa e GHRH.

Os testes são considerados eficazes na identificação das formas graves de deficiência do GH no adulto. Já nos adultos com deficiência menos intensa do GH, assim como nas crianças, os testes apresentam baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Na ausência de um teste padrão-ouro, os testes de estímulo devem ser utilizados dentro de um contexto clínico apropriado. A escolha do teste a ser utilizado vai depender da preferência e experiência da equipe (Pandian & Nakamoto, 2004)

O reconhecimento de que qualquer criança normal pode não responder a um teste provocativo faz com que seja preconizada a realização de dois testes provocativos em crianças com aparente problema de crescimento. Uma variedade de combinação de testes vem sendo utilizada e, em alguns serviços, dois testes de estímulos são aplicados sequencialmente ou em combinação. Nas crianças, com história prévia de irradiação, um único teste pode ser suficiente, lembrando-se que nesses pacientes, a deficiência do GH pode levar vários anos para ocorrer e assim seu diagnóstico pode requerer várias avaliações do eixo GH-IGF-1. Um único teste de estímulo é suficiente na avaliação da deficiência do GH no adulto (Shalet et al., 1998; Growth Hormone Research Society 2000).

O primeiro teste farmacológico utilizado foi o teste de tolerância à insulina (ITT), que se baseia na resposta hipofisária à hipoglicemia. A hipoglicemia suprime a secreção da somatostatina e estimula receptores α -adrenérgicos. As vantagens deste teste incluem: 1) o eixo adeno- ACTH pode ser avaliado ao mesmo tempo; 2) consiste em estímulo vigoroso para a liberação do GH (variação entre o normal e a deficiência acentuada é grande) e 3) hipoglicemia moderada é suficiente para estimular resposta máxima do GH. As principais desvantagens são a falta de dados normativos em crianças, o que também ocorre com outros testes provocativos, além dos riscos que o teste oferece quando realizado por mãos inexperientes (Shalet et

al., 1998). O teste de tolerância à insulina é considerado padrão-ouro no diagnóstico da deficiência do GH no adulto. É considerado o teste de escolha no diagnóstico da deficiência do GH induzida pela irradiação (Lissett et al., 2001 Sclar, 2001; Darzy, 2009). A falha de resposta ao ITT em pacientes submetidos à irradiação craniana é aceita como diagnóstica da deficiência do GH, sem necessidade de realização de outros testes.

Um ponto importante a ser lembrado, em relação a qualquer teste de estímulo utilizado, é que a glândula tireóidea deve estar com sua função normal, uma vez que o hipotireoidismo pode suprimir a resposta normal aos testes. Doses altas de glicocorticoides (acima de 15 mg/m²/dia de hidrocortisona-equivalente) também podem suprimir a resposta ao GH (Pandian & Nakamoto, 2004).

Baixos níveis de IGF-1 sugerem deficiência do GH, desde que o hipotireoidismo, a desnutrição, as doenças crônicas e o hipogonadismo (na época normal da puberdade) tenham sido excluídos. Na avaliação sérica do mesmo, deve-se levar em consideração alguns pontos importantes, tais como a ampla variação dos níveis séricos de IGF-1 em função da idade e do gênero, a variabilidade encontrada com a dosagem em um mesmo indivíduo em dias diferentes e as limitações dos métodos de dosagem (Pandian & Nakamoto, 2004; Prabhakar & Shalet, 2006).

Na infância, as concentrações de IGF-1 aumentam gradualmente, atingindo seu pico, em média, aos 13 anos de idade nos meninos e 11- 13 anos nas meninas. Seus níveis estão particularmente baixos antes dos 5 anos de idade e nos indivíduos com mais de 60 anos, recomendando-se analisar os resultados não pelo valor absoluto, mas sim pelo desvio-padrão (DP), conforme a idade e o gênero. Valores abaixo do ponto de corte de - 2 DP sugerem anormalidade no eixo GH/IGF-1 (Growth Hormone Research Society 2000; Toogood & Stewart, 2008).

Os níveis plasmáticos de IGF-1 e IGFBP3 são considerados importantes marcadores da deficiência do GH, sendo o IGF-1 mais específico e sensível que o IGFBP3. Excluídas outras causas de deficiência de IGF-1, a presença de valores abaixo de -2 desvios-padrão para idade e gênero, sugere fortemente anormalidade no eixo GH/IGF-1, aumentando a probabilidade de deficiência do GH (Growth Hormone Research Society 2000; Pandian & Nakamoto, 2004; Ho, 2007; Toogood & Stewart, 2008). Nos pacientes com pan-hipotuitarismo, a probabilidade de

deficiência do GH é alta, e a dosagem de IGF-1, isoladamente, tem sido utilizada no diagnóstico da deficiência do mesmo (Biller, 2007). Alguns estudos, no entanto, têm sugerido que a especificidade diagnóstica de IGF-1 é baixa após a irradiação craniana e no adulto (Brennan et al., 1998; Shalet et al., 1998; Lissett et al., 2001; Adan et al., 2001).

Levando em consideração esses aspectos e também o fato de que avaliação da secreção espontânea em 24 horas do GH é pouco prática, os testes provocativos de liberação ao GH continuam sendo a forma mais frequentemente utilizada no diagnóstico da deficiência do GH, tanto na criança, quanto no adulto (Shalet et al., 1998; Lissett et al., 2001). Até o momento, o teste de tolerância à insulina é considerado o teste padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial da deficiência grave do GH.

O ponto de corte utilizado no diagnóstico da deficiência do GH nos diferentes testes de estímulo é arbitrariamente definido. O valor do GH pós-ITT abaixo do qual a criança é considerada como não-respondedora ao teste varia entre 7 e 10 $\mu\text{g/L}$. Tais valores conferem ao teste uma maior sensibilidade às custas da redução de sua especificidade. No adulto, entretanto, a deficiência grave do GH, para a qual a reposição do mesmo estaria indicada, é definida como um pico de GH abaixo de 3 $\mu\text{g/L}$ (Shalet et al., 1998; Pandian & Nakamoto, 2004).

Um ponto importante a ser considerado na definição do ponto de corte do GH, além da escolha do teste de estímulo, é o conhecimento do período de transição. O período de transição corresponde ao período compreendido entre o meio/final da adolescência até 6 – 7 anos após a estatura final ter sido atingida (Clayton et al., 2005). Em geral, o crescimento longitudinal é considerado completo quando a velocidade de crescimento de um indivíduo cai abaixo de certo valor, normalmente de 1,5 a 2 cm/ano e a maturação óssea está quase completa (95-98%). Um crescimento residual de pequena monta ainda pode ser observado; no entanto, a maturação de outros componentes corporais, tais como, massa muscular, óssea e gordura, ainda não está completa. O pico de massa óssea não é atingido antes dos 20 a 25 anos de vida e o dos outros componentes (massa muscular e gordura), também só é atingido após o término do estirão puberal (Attanasio & Shalet, 2007).

Na literatura, o ponto de corte de GH no período de transição, utilizando-se como teste provocativo o ITT, varia de 5 $\mu\text{g/L}$ (Attanasio & Shalet, 2007) a 6 $\mu\text{g/L}$

(Ho, 2007). Há necessidade, entretanto, de mais estudos para validação desses valores. Importante lembrar que os pacientes com deficiência do GH não atingem maturação somática completa (Ho, 2007). Naqueles pacientes que apresentam testes discordantes no período de transição, tais como resposta normal ao teste de estímulo, mas IGF-1 baixo, a reavaliação da secreção do GH tem sido indicada após término do crescimento somático (Ho, 2007).

Estudo realizado por Maghnie et al. (2005) avaliou o valor diagnóstico do ITT e IGF-1 no período de transição. Observaram que a acurácia diagnóstica máxima do ITT foi pico de GH de 6,1 ng/dL, que apresentou sensibilidade de 96% e especificidade de 100%; para IGF-1 a acurácia máxima foi obtida com o ponto de corte de -1,7 SDS, com sensibilidade de 77%. Os autores salientam que se os pontos de corte preconizados por muitos estudos, 3 ou 5 µg/L, tivessem sido utilizados, 23% e 11% respectivamente, teriam sido excluídos de um diagnóstico correto. O mesmo teria sido observado se o ponto de corte para o IGF-1 de -2SDS tivesse sido adotado (queda da sensibilidade para 62%).

Se, por um lado, a síndrome da deficiência do GH no adulto está hoje bem caracterizada, o reconhecimento da deficiência parcial do GH é mais difícil. Muitos pacientes que sofreram dano no eixo hipotálamo-hipofisário apresentam deficiência apenas parcial da secreção de GH. Nesses casos, também podem ser encontradas alterações na composição corporal, dislipidemia e resistência insulínica.

A deficiência parcial ou insuficiência do GH, no adulto maduro, tem sido definida por alguns autores se o pico de GH encontra-se entre 3 e 5 µg/L, sendo considerado normal nível de pico acima de 5 µg/L, quando se utiliza o ITT como teste de estímulo (Björk et al., 2005). Outro ponto de corte sugerido na literatura para definir a deficiência parcial do GH no adulto é o de 3 a 7 µg/L (Murray et al., 2004). De modo geral, o diagnóstico da deficiência parcial do GH é difícil de ser realizado, uma vez que os pacientes raramente apresentam outras deficiências hormonais e os níveis das proteínas dependentes do GH, incluindo o IGF-1, estão normais na maioria dos pacientes (Murray et al., 2007; Shalet, 2010).

2.4. Fatores de risco para o déficit de crescimento pós-tratamento da LLA

Nos últimos 20 anos, os protocolos de tratamento para os casos localizados e biologicamente favoráveis de câncer na infância sofreram modificações substanciais com o objetivo de reduzir o risco de complicações relacionadas ao tratamento. Por outro lado, a terapia tem sido intensificada para aqueles casos avançados e biologicamente desfavoráveis, tendo como meta obter-se maior controle sobre a doença e aumentar a sobrevida. Assim, nem todas as crianças sobreviventes de câncer apresentam riscos semelhantes aos efeitos tardios do tratamento, incluindo aquelas com o mesmo diagnóstico. De modo geral, o risco dos efeitos tardios do tratamento é diretamente proporcional à intensidade da terapia requerida para se manter o controle da doença. Tratamentos longos com doses cumulativas altas de quimioterapia e radioterapia, terapia com múltiplos agentes e terapia adicional para recaídas aumentam o risco dos efeitos indesejáveis. Mais especificamente, o risco de efeitos colaterais tardios está relacionado ao tipo e intensidade do tratamento (quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de células-tronco do sistema hematopético) e à idade do paciente na época do tratamento (Cohen, 2005; Oeffinger et al., 2009 American Academy of Pediatrics 2009).

Crianças com menor **idade** ao diagnóstico estão mais propensas ao déficit de crescimento (Kirk et al., 1987; Logghe et al., 1988; Katz et al., 1993; Sklar et al., 1993a; Dalton et al., 2003; Vilela & Viana, 2007; Viana & Vilela, 2008) e isso se deve, provavelmente, a uma série de fatores, tais como: 1) o eixo hipotálamo-hipofisário parece ser mais sensível ao dano provocado pela irradiação em crianças mais jovens; 2) existe um período maior de tempo no qual o crescimento pode ser afetado; e 3) a irradiação espinhal na criança mais jovem resulta num déficit importante da estatura sentada (Shalet et al., 1976b; Brauner et al., 1986a; Cohen, 2005).

Logghe et al. (1988) observaram que aqueles pacientes mais jovens ao diagnóstico foram os mais suscetíveis à deficiência do hormônio de crescimento (GH) induzida pela irradiação craniana. Acredita-se que a maior vulnerabilidade da região hipotálamo-hipofisária à irradiação em crianças mais jovens possa explicar esse achado (Shalet et al., 1976b; Brauner et al., 1986a).

Em relação ao **gênero**, alguns autores observaram maior comprometimento do crescimento em crianças do gênero feminino (Cicognani et al., 1988; Sklar et al., 1993a; Cicognani et al., 1994; Davies et al., 1995 ; Chow et al., 2007) e também

naquelas mais jovens por ocasião do diagnóstico ou da época de realização da radioterapia (Kirk et al., 1987; Logghe et al., 1988; Katz et al., 1993; Sklar et al., 1993a). Dados do *Childhood Cancer Survivor Study* demonstraram que as sobreviventes do gênero feminino tinham um maior risco de baixa estatura, assim como maior comprometimento da estatura final, quando comparadas com o gênero masculino (Chow et al., 2007).

A **puberdade precoce** tem sido citada por vários estudos como fator de risco para a redução da estatura final (Leiper et al., 1987; Quigley et al., 1989; Uruena et al., 1991; Moëll et al., 1994; Ogilvy-Stuart et al., 1994; Davies et al., 1995; Mohnike et al., 1997; Melin et al., 1998). Esse fato é particularmente observado em meninas, pois elas, normalmente, evoluem para a puberdade mais precocemente do que os meninos. Isto parece decorrer do fato de as meninas apresentarem limiar mais baixo para a liberação pulsátil de gonadotrofinas pela hipófise, em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Segundo Davies et al. (1995), são necessárias doses significativamente maiores do análogo de GnRH para suprimir a secreção de gonadotrofinas na puberdade precoce em garotas quando comparadas com aquelas requeridas pelos garotos.

Acredita-se que a maior vulnerabilidade da região hipotálamo-hipofisária à hipóxia e à hipoglicemia secundárias aos efeitos citotóxicos da quimioterapia e/ou radioterapia sejam responsáveis pela alteração na secreção do hormônio de crescimento (GH) e do GnRH. Supõe-se que a secreção normal do GnRH esteja sob o controle inibitório de áreas produtoras de opióides do hipotálamo, o que parece ser responsável pela sustação do desenvolvimento gonadal durante a infância. Assim, os danos a essa área inibitória, causados por quimioterapia e/ou radioterapia, permitiriam a ativação do gerador de pulso de GnRH, com a consequente elevação precoce da secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) (Quigley et al., 1989).

Outros autores não observaram diferença em relação ao início da puberdade, comparando-se crianças tratadas para LLA com crianças saudáveis (Logghe et al., 1988; Hokken-Koelega et al., 1993). No estudo de Hokken-Koelega et al. (1993), os autores discutem que a divergência entre a puberdade em época normal por eles encontrada e a puberdade prematura descrita por outros autores dever-se-ia ao fato

destes últimos não terem utilizado a metodologia de tábuas de sobrevida na análise de seus estudos, o que poderia ter enviesado os resultados anteriormente obtidos.

Apesar da divergência entre os estudos, sabe-se que boa parte daqueles pacientes com início precoce da puberdade também apresentam deficiência do GH. Nesses casos, os sinais de deficiência do GH podem estar mascarados pela velocidade de crescimento aparentemente normal, em função da secreção inapropriada dos esteroides sexuais. Entretanto, se essas crianças são avaliadas no contexto de seu estado pré-puberal e idade óssea, observa-se que elas crescem em velocidade aquém da esperada. A existência desse fenômeno deverá ser lembrada pelos profissionais que acompanham essas crianças (Sklar, 2001).

Embora a **radioterapia** seja considerada pela maioria dos autores como a principal causa do déficit de crescimento observado em crianças tratadas para LLA, a **quimioterapia** também representa importante papel nesse processo. A discrepância observada em relação à perda na estatura ao se comparar o crescimento de dois grupos de crianças tratadas com o mesmo esquema de radioterapia, mas com quimioterapia de intensidades diferentes (Kirk et al., 1987; Clayton et al., 1988; Timme et al., 1995; Mohnike et al., 1997) constitui forte evidência do seu efeito. No entanto, alguns trabalhos não demonstraram alteração do crescimento em crianças tratadas apenas com quimioterapia (Sunderman & Pearson, 1969; Wells et al., 1983; Brämswig et al., 1989; Katz et al., 1991; Holm et al., 1994).

Outra forte evidência do efeito da quimioterapia é que o retardo do crescimento ocorre particularmente durante o tratamento, observando-se recuperação do mesmo após a suspensão da terapia, conforme assinalado em diversos estudos (Clayton et al., 1988; Caruso-Nicoletti et al., 1993; Hokken-Koelega et al., 1993; Holm et al., 1994; Argüelles et al., 2000; Vilela & Viana, 2007; Viana & Vilela, 2008). No entanto, no estudo de Haddy et al. (2006) não foi observado *catch-up* do crescimento no relato de caso de dois pacientes com déficit de estatura e deficiência da secreção de GH tratados com quimioterapia isoladamente.

Ainda não se sabe ao certo o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) a quimioterapia levaria ao déficit de crescimento; dados da literatura sugerem que a quimioterapia parece agir tanto diretamente sobre o crescimento ósseo por meio da supressão

ativa dos osteoblastos e osteoclastos, como mediante alterações no sistema GH-IGF-1 (Sklar, 2001).

Das drogas citotóxicas utilizadas no tratamento da LLA, apenas algumas parecem causar efeitos tardios. Destacam-se, entre elas, a doxirrubicina, daunorrubicina, ciclofosfamida, corticosteroides e metotrexate (Nathan et al., 2009).

Os mecanismos de ação das drogas citotóxicas incluem a amplificação do dano causado no eixo hipotálamo-hipofisário pela irradiação, além de prejudicar a produção de IGF-1 pelo fígado, e diminuir a ação do mesmo na placa de crescimento (Cohen, 2005).

A quimioterapia parece contribuir também, pelo menos em parte, para a desproporção corporal, como demonstrado por Davies et al. (1994), em estudo no qual uma coorte de 142 crianças, que receberam 24 Gy ou 18 Gy de irradiação craniana profilática, foi avaliada em relação ao crescimento. Para 109 delas, dispunha-se da estatura sentada (*sitting height*) por ocasião da estatura final. Observou-se desproporção corporal, com relativo encurtamento da coluna, em 81% dessas crianças, sendo que em 23% delas essa desproporção foi grande, com mais de 2 DP de diferença entre a estatura sentada e o comprimento dos membros inferiores.

No trabalho de Ahmed et al. (1997) constatou-se desproporção corporal durante o tratamento da LLA nas crianças estudadas, sendo mais evidente aos três meses de tratamento e desaparecendo ao final dele.

Ainda não se sabe ao certo a causa dessa desproporção, mas algumas hipóteses a serem consideradas para esse achado seriam o efeito da quimioterapia sobre as epífises da placa de crescimento da coluna ou, alternativamente, a insuficiência de GH confinada principalmente à fase puberal do crescimento, durante a qual o crescimento da coluna normalmente excede o crescimento do comprimento dos membros inferiores.

Alguns trabalhos da literatura, relatados a seguir, estudaram os efeitos específicos de drogas utilizadas na quimioterapia sobre o crescimento.

Price et al. (1981), estudando os efeitos de drogas antileucêmicas na produção de somatomedina in vitro, atualmente denominado fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF1), demonstraram, por intermédio de experimentos de perfusão

hepática em ratos, que o estímulo à produção de IGF1 pelo GH fica inibido por vincristina e 6-mercaptopurina. Além disso, estudando a resposta da cartilagem ao IGF-1, observaram sua redução após o uso de prednisolona e doxorubicina.

A dexametasona parece inibir o crescimento, agindo diretamente na cartilagem, apresentando também efeitos indiretos, como a diminuição da secreção de GH e da atividade do IGF-1 circulante, assim como de seus inibidores (Nathan et al., 2009).

Baron et al. (1992), em trabalho experimental com camundongos, ressaltaram o importante papel do excesso de glicocorticoides na placa de crescimento, diminuindo a síntese de DNA e de proteoglicanos pelos condrócitos.

O metotrexate tem efeitos diretos sobre o osso, conforme relatado pelo estudo de Stanisavljevic & Babcock (1977), os quais observaram vários casos de fratura óssea em crianças com leucemia submetidas ao uso de metotrexate endovenoso e que, mesmo tratadas adequadamente, apresentaram evolução lenta da recomposição óssea, sugerindo que essa droga possa inibir a osteogênese. Além disso, ela causa lesões na mucosa intestinal, o que acarreta má absorção dos alimentos, fato que contribui para o déficit de crescimento durante o tratamento. É provável, também, que a anorexia secundária à náusea medicamentosa contribua para o retardo do crescimento nesse período.

Em estudo experimental com camundongos, Moëll & Garwicz (1995) observaram que altas doses de metotrexate causaram supressão moderada e de duração limitada do crescimento, sugerindo que as drogas citotóxicas têm pouca influência sobre o crescimento e que uma maior inibição deste parâmetro dever-se-ia a outros fatores, como a irradiação profilática do SNC.

A radioterapia está associada ao maior risco de disfunção neuroendócrina secundária a dano hipotalâmico. De maneira geral, essas complicações dependem da dose e têm se tornado cada vez menos frequentes com a tendência atual de redução da dose da radioterapia. A deficiência do GH e a puberdade precoce são as complicações endocrinológicas mais frequentemente observadas nos pacientes tratados para LLA. A incidência de outras endocrinopatias como a insuficiência adrenal, hiperprolactinemia, insuficiência das gonadotropinas, ou hipotireoidismo central, costuma ser baixa, e são mais frequentemente observadas com doses mais

altas de radioterapia (40 Gy) (Oeffinger et al., 2009; Darzy, 2009 ; Cohen, 2005; Couto-Silva et al., 2005; Sklar, 2001).

A lesão hipotalâmica ocorre primariamente, causando deficiência do GHRH e da somatostatina. A disfunção somatotrófica ocorre tardiamente e pode ser atribuída a atrofia secundária à diminuição de GHRH ou ao efeito tardio da radioterapia sobre as células somatotróficas. A secreção do GH encontra-se diminuída (redução da amplitude de pulso), mas com preservação da secreção pulsátil e variação diurna. (Loureiro & Vaisman 2004, Darzy et al., 2005). Outros estudos, no entanto, sugerem que a irradiação, mesmo em baixas doses, levaria a dano direto sobre a hipófise (Darzy et al., 2007; Darzy, 2009). Nesse caso, a lesão da hipófise levaria ao aumento compensatório da secreção do GHRH. O aumento compensatório da secreção do GHRH, num contexto de células somatotróficas parcialmente danificadas, pode restabelecer a secreção espontânea do GH, como é observado em indivíduos que apresentam resposta diminuída ao teste de estímulo, mas secreção espontânea do GH normal (Darzy et al., 2007).

Na avaliação dos efeitos adversos da radioterapia em sobreviventes da LLA, através da ressonância nuclear magnética da região da hipófise, o estudo de Ficek et al. (2010) demonstrou que das 45 crianças participantes, 11% apresentavam alterações do exame, sendo que todas elas haviam sido submetidas à radioterapia. No estudo Cicognani et al. (1992), observou-se redução significativa do tamanho da hipófise em crianças que receberam 18 Gy de irradiação para tratamento da LLA.

Em relação ao fracionamento da radioterapia, Brämsswig et al. (1989) compararam dois grupos: um recebeu a dose de 24 Gy fracionada em 11-14 vezes; o outro recebeu a mesma dose fracionada em 16-26 vezes; ambos receberam o mesmo esquema quimioterápico. Os pesquisadores constataram que o grupo, cuja dose foi fracionada em um menor número de vezes, apresentou perda significativa da estatura ao final do tratamento. Os autores concluíram que o fracionamento da radioterapia, em menor número de aplicações, conservando-se a mesma dose total, deve ser considerado como fator de risco para o déficit de crescimento.

2.5. Crescimento durante o tratamento da LLA

Os dados sobre o crescimento de crianças tratadas para LLA são conflitantes. As modalidades terapêuticas, tais como o tipo de profilaxia do SNC (com radioterapia craniana *versus* sem radioterapia), a dose de radioterapia utilizada e a época de realização do estudo (avaliação do crescimento durante o tratamento, logo após sua suspensão ou vários anos após sua suspensão) são responsáveis pelas divergências observadas nos estudos existentes na literatura. Além disso, a análise dos dados de crescimento em crianças tratadas para LLA pode ser dificultada pelo aparecimento da puberdade. Pode ser árduo distinguir entre *catch-up* tardio, após a suspensão do tratamento, e o início do estirão puberal.

São vários os estudos, demonstrando o retardo do crescimento durante o tratamento da LLA (Cicognani et al., 1988; Clayton et al., 1988; Logghe et al., 1988; Möel et al., 1988; Tamminga et al., 1992; Caruso-Nicoletti et al., 1993; Hokken-Koellega et al., 1993; Timme et al., 1995; Ahmed et al., 1997; Argüelles et al., 2000; Dalton et al., 2003; Vilela & Viana, 2007), observado principalmente no primeiro ano de tratamento, particularmente nos primeiros seis meses. Esse déficit do crescimento é, muitas vezes, seguido por uma recuperação, denominada *catch-up*, ainda durante o tratamento (Sainsbury et al., 1985; Katz et al., 1991; Caruso-Nicoletti et al., 1993; Ahmed et al., 1997; Argüelles et al., 2000) ou logo após seu término, particularmente nos dois anos seguintes (Clayton et al., 1988; Tamminga et al., 1992; Hokken-Koelega et al., 1993; Cicognani et al., 1994; Holm et al., 1994; Vilela & Viana, 2007).

O prejuízo no crescimento, durante a terapia da LLA, com diferentes esquemas de radioterapia ou mesmo sem o uso dela, aponta para o fato de que outros fatores, que não a irradiação, poderiam estar envolvidos no déficit de crescimento nesse período, tais como a quimioterapia, os efeitos da própria doença, a nutrição deficiente e as infecções durante o tratamento.

Em alguns trabalhos, no entanto, não foi observado prejuízo do ganho estatural durante o tratamento (Sunderman & Pearson 1969; Wells et al., 1983), mas são estudos realizados há mais tempo, quando o tratamento quimioterápico era menos intenso do que preconizam os protocolos mais modernos.

2.6. Estatura final e secreção do hormônio de crescimento em sobreviventes da LLA

Déficit, na **estatura final**, tem sido descrito por diversos autores como uma complicação do tratamento naqueles pacientes submetidos à dose de radioterapia ≥ 24 Gy. No entanto, os dados referentes à estatura final em pacientes tratados com doses menores (< 20 Gy) são menos consistentes.

Katz et al. (1993) avaliaram a estatura final de 109 pacientes tratados para LLA na infância, sendo que 51 deles receberam 24 Gy de radioterapia craniana profilática e 58 não receberam este tipo de tratamento. Os autores observaram que as crianças submetidas à irradiação apresentaram estaturas finais inferiores àquelas não-irradiadas e à população de crianças normais de seu país.

No estudo de Hokken-Koelega et al. (1993), 80 crianças foram estudadas e divididas em 3 grupos: 1) grupo 1 (n=16): crianças que receberam 25 Gy de radioterapia profilática, sendo que as 16 apresentavam fatores de alto risco para recaída leucêmica; 2) grupo 2 (n=24): crianças que receberam 25 Gy de radioterapia profilática, mas não apresentavam fatores de alto risco; e 3) grupo 3 (n=40): crianças, também sem fatores de alto risco e que não haviam recebido radioterapia. A estatura final foi avaliada em nove meninas, sendo que as três meninas irradiadas e que tinham idade inferior a 7 anos, por ocasião do diagnóstico, tiveram comprometimento estatural. Já as quatro meninas irradiadas que tinham idade superior a 7 anos na época do diagnóstico e as duas meninas não irradiadas não apresentaram prejuízo da estatura final. Resultados semelhantes foram encontrados nos quatro meninos que atingiram a estatura final, todos com idade inferior a 9 anos no momento do diagnóstico.

Sklar et al. (1993a) analisaram o crescimento de 127 crianças tratadas com três esquemas de profilaxia do SNC: um grupo recebeu 18 Gy de radioterapia, outro recebeu 24 Gy e um terceiro grupo não recebeu radioterapia. Entre os pacientes que foram submetidos à radioterapia, aqueles que receberam a dose de 24 Gy tiveram maior perda na estatura final do que aqueles que receberam 18 Gy. O déficit no escore z, para a estatura final foi semelhante nos pacientes tratados sem radioterapia e naqueles com 18 Gy de radioterapia.

Davies et al. (1994), estudando uma coorte de 142 crianças tratadas para LLA, dentre as quais 84 receberam 24 Gy de radioterapia e 58 receberam 18 Gy, observaram, em ambos os grupos, perda significativa no escore z para a estatura, comparando-se a época do diagnóstico com a estatura final. Embora a perda tenha sido maior no grupo que recebeu dose maior de radioterapia, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A estatura final de 22 pacientes com dados de estatura final (das 28 participantes do estudo), tratadas para LLA sem radioterapia, encontrava-se normal ou mesmo superior à estatura média dos pais daquelas crianças, no estudo de Holm et al. (1994).

No estudo de Mohnike et al. (1997), foram analisadas 54 crianças, das quais 42 apresentavam LLA e 12 linfoma não-Hodgkin. Elas foram tratadas com 18 Gy de irradiação craniana (n=45) ou não submetidas a este tipo de tratamento (n=9). Dois protocolos quimioterápicos (LSA₂L₂, Wollner et al., 1980 e BFM 81, Schrappe et al., 2000) foram comparados, os quais eram semelhantes durante o período de indução, mas diferiam na intensidade da terapia de manutenção. A estatura final foi atingida por 30 crianças tratadas em idade pré-púbere e por dez crianças tratadas pouco antes ou durante a puberdade. Todas as crianças pré-púberes por ocasião do tratamento e que receberam quimioterapia intensiva (LSA₂L₂) apresentaram déficit significativo da estatura final, com perda média de 1,85 de escore z para estatura, em comparação com a estatura ao diagnóstico. Entretanto, nos casos em que a terapia de manutenção incluía somente metotrexate e 6-mercaptopurina (protocolo BFM modificado), a estatura final não foi comprometida, apesar da dose de 18 Gy de radioterapia profilática.

Birkebak & Clausen (1998) acompanharam 33 crianças com LLA, sendo que 11 delas receberam apenas quimioterapia e 22 receberam quimioterapia e radioterapia craniana profilática na dose de 24 Gy. Durante o tratamento, houve decréscimo significativo do crescimento nos dois grupos; porém, do período da suspensão do tratamento até a estatura final ser atingida, observou-se que no grupo que havia recebido a quimioterapia isoladamente a média do escore z para a estatura havia retornado aos valores encontrados ao diagnóstico. O grupo que recebeu a radioterapia, no entanto, continuou apresentando perda estatural relativa,

com escore z para a estatura final ainda mais baixo do que o constatado ao final do tratamento.

A radioterapia aparece como fator importante para o déficit na estatura final no grupo de 79 pacientes estudados por Bongers et al. (2005). Os autores compararam grupos de crianças submetidas a 25 Gy de radioterapia (n=53), a 18 Gy de radioterapia (n=10) e a quimioterapia isoladamente (n = 14). Concluíram que o cálculo da redução da estatura adulta através da seguinte fórmula: redução da estatura do adulto = estatura alvo – estatura final, permitiu constatar déficit da estatura final, a qual poderia não ter sido evidenciada caso a estatura final tivesse sido analisada por métodos padrões.

O déficit na estatura final também foi observado no estudo de Dalton et al. (2003) no qual, dos 472 pacientes incluídos no estudo, 73 tinham dados de estatura por ocasião do diagnóstico e da estatura final. Fator de risco importante foi observado no grupo com idade mais jovem ao diagnóstico (0 a 4 anos). Não foi observado maior comprometimento da estatura nos pacientes irradiados, quando comparado com o grupo de pacientes submetidos à quimioterapia isolada. Nesse estudo, a idade considerada para estatura final foi de 14 anos para o gênero feminino e 16 para o masculino, o que pode ser considerado uma idade precoce para aferição da estatura final.

Estudando os fatores de risco para o déficit da estatura final em 183 sobreviventes participantes do *Childhood Cancer Survivor Study* tratados com GH, Brownstein et al. (2004) observaram que a estatura final estava negativamente associada com a dose de radioterapia espinhal e à presença concomitante de endocrinopatias, mas não com a dose de radioterapia utilizada e nem com a quimioterapia.

Vilela & Viana (2007), estudaram 129 pacientes com LLA, sendo que 35 deles atingiram a estatura final. Observou-se déficit estatisticamente significativo na estatura final em todos os subgrupos de pacientes analisados: meninos, meninas, com idade ao diagnóstico da LLA acima ou abaixo de 4 anos, e submetidos ou não, à irradiação craniana. Embora o déficit tenha sido de maior vulto no grupo de crianças submetida à radioterapia (n=22), a diferença não foi estatisticamente significativa. Verificou-se, no entanto, que todos os 7 pacientes que haviam apresentado uma perda estatural superior a 1 SD haviam sido submetidos à

radioterapia. O déficit estatural nas crianças com idade inferior a 4 anos ao diagnóstico foi significativamente maior do que no grupo complementar.

De acordo com o Childhood Cancer Survivor Study (Chow EJ et al., 2007), que representa a maior coorte de sobreviventes de leucemia, e no qual os pacientes foram comparados com seus irmãos, observou-se um risco de comprometimento da estatura final 12,5 vezes maior nas crianças sobreviventes da LLA em relação ao grupo controle. O risco foi maior no grupo de pacientes submetidos à radioterapia, mas também aqueles submetidos apenas à quimioterapia apresentaram risco 3 vezes maior do que o grupo controle. O risco mais elevado foi observado nos pacientes tratados com radioterapia craniana e cranioespinhal, em idade mais jovem.

Mais recentemente, Paulino et al., (2010) realizaram estudo em pacientes tratados com dose mais baixa de radioterapia (12 a 12,6 Gy) e avaliaram o crescimento de 23 crianças (< 14 anos ao diagnóstico) por um tempo médio de 63,5 meses, sendo que 63% delas tinham estatura final. Tendo como referência outras 23 crianças que não haviam sido submetidas à radioterapia, o estudo concluiu que, mesmo recebendo dose mais baixa, os pacientes irradiados apresentaram déficit de crescimento. O estudo não observou déficit de crescimento nos pacientes não irradiados.

Diversos estudos têm demonstrado que a irradiação craniana pode causar, ao longo de vários anos, alterações na **secreção de GH**, com consequente insuficiência hormonal ou, mesmo, deficiência grave do mesmo. Indivíduos com deficiência do GH secundária à irradiação representam uma crescente proporção da população de indivíduos portadores de deficiência do GH, em função do aumento da taxa de sobrevida do câncer na infância e do importante papel que a radioterapia continua exercendo no tratamento desses pacientes (Oberfield, 2007; Hudson, 2008; Nathan, 2009).

Acredita-se que a frequência relativa da deficiência deste hormônio esteja relacionada com a idade da criança na época da irradiação, a dose da irradiação, o esquema de fracionamento das sessões de radioterapia e o intervalo de tempo entre elas e a dosagem de GH (Shalet et al., 1976a; Brauner et al., 1986b; Brämswig et al., 1989; Clayton & Shalet, 1991). A frequência da deficiência do GH depende

também do teste diagnóstico utilizado para caracterizar o *status* secretório do GH (Cohen, 2005).

O tempo entre a irradiação e o aparecimento do déficit de GH depende, em parte, da dose de radioterapia utilizada. Com altas doses (> 30 Gy), a deficiência de GH desenvolve-se tipicamente dentro dos primeiros cinco anos de tratamento, ao passo que com doses mais baixas (18-24 Gy), a deficiência de GH pode não se tornar evidente por dez anos ou mais (Birkebæk & Clausen, 1998; Sklar et al., 2001). A deficiência do GH é normalmente a primeira, e frequentemente a única, manifestação de dano no eixo hipotálamo-hipofisário após a irradiação craniana (Kirk et al., 1987; Björk J, et al., 2005).

Ao avaliar a secreção espontânea de GH em 24 horas, durante o tratamento da LLA, Mårky et al. (1991) não observaram diminuição da secreção do GH nas 17 crianças tratadas com diferentes regimes terapêuticos (sem radioterapia; com radioterapia na dose de 18 Gy; com radioterapia na dose de 24 Gy). Os autores concluem que não haveria indicação da avaliação da secreção de GH durante o tratamento da LLA.

No estudo de Shalet et al. (1976a), onde a avaliação da secreção do GH foi realizada em média três anos após a suspensão do tratamento, observou-se que das 15 crianças submetidas a dois testes de estímulo, a deficiência de GH foi detectada em quatro. As doses de radioterapia utilizadas foram de 25 Gy em dez frações ou de 24 Gy em 20 frações. A redução na resposta ao GH foi significativamente maior no primeiro grupo.

Em avaliação da secreção do GH, por teste de estímulo (L-arginina, insulina e exercício) e secreção pulsátil em 24 horas em pacientes tratados para LLA, avaliados em média 6,1 anos após o diagnóstico, Kirk et al. (1987) observaram alta prevalência do déficit de GH. Das 46 crianças submetidas ao teste de estímulo, 30 apresentaram deficiência parcial (pico de GH entre 10-19 mU/L) ou grave (pico de GH < 10mU/L) do GH. A secreção pulsátil do GH estava baixa nas 34 crianças submetidas ao exame. A dose de radioterapia utilizada foi de 24 Gy. Os pesquisadores ressaltaram que nove das 16 crianças que tiveram resposta normal aos testes de estímulo ao GH apresentaram, entretanto, baixa velocidade de crescimento, o que enfatizaria o valor limitado dos testes de provocação como único preditor da deficiência de GH, fato esse também observado por Shalet et al. (1979).

Déficit da secreção do GH também foi relatado no estudo de Brennan et al. (1998). Os autores avaliaram 32 adultos jovens tratados para LLA, com dose de radioterapia, variando de 18 a 25 Gy, os quais foram comparados com grupo controle, constituído por 35 adultos jovens normais. Os pacientes foram submetidos a dois testes de estímulo (insulina e arginina), sendo que 28% demonstraram deficiência grave do GH (pico de GH < 9 mU/L) e 38 % apresentaram insuficiência do GH (pico de GH < 20 mU/L). A deficiência do GH foi mais acentuada no grupo de pacientes submetidos à dose maior de radioterapia. Os pacientes apresentaram baixos níveis de IGF-1 e IGFBP3 quando comparados com o grupo controle, mas não houve diferença significativa entre aqueles com pico normal de GH e os que apresentavam insuficiência grave.

Melin et al. (1998) avaliaram 35 crianças tratadas com 18 Gy de radioterapia, dosando o GH após dois testes de estímulo (arginina e ornitina) cerca de 5,4 anos após a irradiação. Os autores observaram que 63% das crianças apresentaram baixo pico de GH (<10 µg/ml) após um (22 casos) ou dois (17 casos) testes de estímulo. O estudo mostrou que o déficit de GH correlacionava-se com as alterações do crescimento, exceto nos pacientes com puberdade prematura, os quais não mostraram este tipo de alteração, apesar do baixo pico de GH. Não foi constatado decréscimo concomitante dos níveis plasmáticos de IGF-1 e de *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3), o que foi igualmente relatado por Sklar et al. (1993b) e, posteriormente, por Cicognani et al. (1999). Estes últimos autores, usando um ponto de corte de -2 DP para os mesmos hormônios, observaram baixa sensibilidade desses como testes de rastreamento da deficiência de GH após tratamento de câncer na infância.

Birkebak et al. (1998), avaliando 30 crianças tratadas para LLA, com e sem radioterapia (24 Gy), em média 14 anos após o término do tratamento, observaram deficiência de GH após dois testes de estímulo (clonidina e insulina) em 9 dos 18 pacientes irradiados, proporção esta significativamente maior do que no grupo não irradiado (2 pacientes). A avaliação hormonal incluiu também a dosagem sérica de leptina, cortisol, prolactina, TSH, T4 livre, T3, LH, FSH e estradiol/testosterona. O hipogonadismo foi observado em 2 pacientes. A função tireoidiana e adrenal, e a prolactina estavam normais. A dosagem sérica de leptina estava significativamente alta nos pacientes tratados com irradiação craniana. Este estudo demonstrou que,

durante o tratamento, foi observada diminuição do crescimento em ambos os grupos; porém o grupo irradiado apresentou decréscimo ainda maior, apontando a deficiência de GH como importante fator causal para a baixa estatura final. Os autores ainda chamaram a atenção para o fato de que embora os estudos de Shalet et al. (1979) e de Kirk et al. (1987) houvessem considerado os testes de estímulo ao GH como de valor limitado para prever a deficiência de GH, devido à baixa concordância entre esses testes e o crescimento, isso poderia ser explicado pelo curto período de acompanhamento daqueles estudos.

Avaliações de GH durante a puberdade em crianças tratadas para LLA (Moëll, 1988; Crowne et al., 1992; Lannering et al., 1995) também têm demonstrado diminuição da concentração de GH, associada ao baixo crescimento, provavelmente ocasionada por incapacidade de responder à crescente demanda de GH durante a puberdade. Essa incapacidade seria consequência de distúrbios no eixo hipotálamo-hipofisário; neste caso, secundários ao tratamento.

A avaliação da secreção espontânea de GH foi avaliada por Jarfelt et al. (2004) em 35 adultos jovens tratados para LLA na infância, com radioterapia (n=19; dose de 18 a 24 Gy) ou apenas com quimioterapia (n=16). Observou-se secreção insuficiente de GH (pico de GH < 6,6 µg/L) em 79% e deficiência propriamente dita do GH (pico de GH < 3,3µg/L) em 47% dos pacientes irradiados. Usando as mesmas definições, dos pacientes que não se submeteram à radioterapia, nenhum apresentava deficiência do GH, mas 3/16 (19%) teriam secreção insuficiente. Não foi observada correlação entre os valores individuais de IGF-1 e a secreção espontânea de GH. Os autores concluíram que os níveis de IGF-1 não discriminariam adequadamente adultos com deficiência de GH daqueles com secreção normal do mesmo.

Em relação à concentração de IGF-1, o estudo de Adan et al. (2001) sugere que o IGF-1 pode, sim, ser utilizado como marcador de dano no eixo hipotálamo-hipofisário causado pela irradiação, e que altas doses de irradiação craniana diminuiriam o IGF-1 plasmático a valores similares aos encontrados na deficiência congênita idiopática do GH. Concentração normal de IGF-1, na presença de deficiência do GH, seria mais frequentemente observada após baixas doses de irradiação (18 a 24 Gy).

Gleeson et al. (2004) realizaram estudo de reavaliação da secreção do GH em 73 crianças (idade de 1 a 11 anos) que, após radioterapia craniana (23 a 82 Gy), haviam sido considerados deficientes em GH ($\text{GH} < 6,7 \text{ ng/mL}$) e receberam reposição terapêutica de GH. O estudo reavaliou a secreção do GH, após a estatura final ter sido atingida, e verificou a necessidade ou não da manutenção do tratamento com GH. Os pacientes foram submetidos aos testes de estímulo (ITT, arginina e glucagon), antes de iniciar o tratamento com GH e ao atingirem a estatura final. Foram incluídos pacientes com tumor do Sistema Nervoso Central ($n=49$), leucemia linfoblástica ($n=19$), leucemia mieloblástica ($n=4$) e linfoma ($n=1$).

Ao retestarem os pacientes, quando da estatura final, observaram que deficiência grave do GH ($\text{GH} < 3 \text{ ng/mL}$) foi diagnosticada em 21/33 (64%) pacientes que já tinham o diagnóstico de deficiência grave do GH na infância; o restante (12 pacientes) apresentava deficiência moderada e, portanto, não preenchia os critérios laboratoriais para a manutenção de reposição do GH no adulto. Dos 40 pacientes, originalmente diagnosticados com deficiência moderada, 17 (43%) apresentavam deficiência grave quando atingiram a estatura final. Os autores concluem que crianças que apresentaram deficiência parcial do GH após a radioterapia necessitam de seguimento contínuo, uma vez que eles podem vir a apresentar deficiência grave do GH no futuro.

A reavaliação da secreção do GH em pacientes submetidos à radioterapia está recomendada pelo *Consensus Guideline* da *Growth Hormone Society* de 1998 e 2007 (Growth Hormone Society, 1998; Ho, 2007). O estudo de Radovick & DiVall (2007) também recomenda reavaliar a secreção do GH naqueles pacientes com história de irradiação craniana na infância, considerados pelos autores como de risco moderado de persistência da deficiência do GH na vida adulta.

O *Consensus Statement* da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica (Clayton et al., 2005) recomenda reavaliação, no período de transição, da persistência da deficiência do GH nos pacientes em uso terapêutico do hormônio. Esses pacientes seriam classificados em dois grupos: (a) com elevada probabilidade de deficiência persistente do GH, definido como aqueles com deficiência grave do GH na infância, com ou sem outra deficiência hormonal adicional. O déficit pode ser devido a causas genéticas, a anomalias anatômicas da região hipotálamo-hipofisária, a tumores do SNC ou, então, pacientes submetidos a doses elevadas de

irradiação craniana; (b) grupo com baixa probabilidade de deficiência do GH, compreendendo os demais pacientes e incluindo aqueles com deficiência idiopática do GH.

Nos pacientes, com elevada probabilidade de deficiência do GH, valores de IGF-1 \leq -2 SDS são considerados evidência suficiente de deficiência do GH, não sendo necessário teste adicional. Se o valor de IGF-1 encontra-se $>$ -2 SDS, o teste de estímulo deverá ser realizado. Nos pacientes, com baixa probabilidade de deficiência do GH (grupo b), deve-se realizar a dosagem de IGF-1 e o teste de estímulo. O teste normalmente recomendado é o ITT, tendo como alternativas a arginina e o glucagon. O teste de estímulo com o GHRH ou com a clonidina não são recomendados como alternativa (Attanasio & Shalet, 2007).

Observa-se dos trabalhos aqui revisados que, embora a maioria aponte para o déficit da estatura final e da secreção do hormônio de crescimento como complicações do tratamento da LLA na infância, não existe ainda um consenso, provavelmente em função dos diversos fatores de risco envolvidos no processo. O presente estudo vem, portanto, tentar contribuir com a literatura, preenchendo essas lacunas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o crescimento, a longo prazo, de pacientes que receberam tratamento para a LLA na infância.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a estatura final de pacientes tratados para LLA na infância;
- Avaliar o eixo GH/IGF-1 com o uso do teste de estímulo à insulina (ITT) e dosagem sérica de IGF-1;
- Avaliar a secreção de T4 livre, cortisol, estradiol e testosterona;
- Verificar a influência das variáveis idade, gênero, quimioterapia, radioterapia e deficiência do eixo GH/IGF-1 sobre a estatura final.

4. PACIENTES E MÉTODOS

No que se refere ao objetivo de analisar a estatura final, o presente estudo tem o desenho metodológico longitudinal e retrospectivo; quanto ao objetivo da análise endocrinológica laboratorial, ele é transversal.

No período de janeiro de 1987 a dezembro de 1992, um total de 190 casos de LLA em crianças menores de 15 anos de idade, foi diagnosticado em cinco instituições pertencentes ao Grupo Cooperativo Mineiro para Tratamento da Leucemia Aguda (GCMTLA), todas em Belo Horizonte-MG. Dos 190 casos identificados, pela revisão de prontuários, um total de 94 pacientes preencheu os critérios de inclusão e exclusão do estudo previamente realizado pelos autores (Vilela & Viana, 2007). Em 2007, 41 desses pacientes foram convidados a participar da presente pesquisa porque, provavelmente, já teriam atingido sua estatura final.

Outro grupo foi composto por crianças tratadas para LLA no Hospital Araújo Jorge, considerado referência para tratamento de câncer no Estado de Goiás. Este grupo de pacientes foi convidado a participar da pesquisa durante consulta ambulatorial, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2009, desde que estivessem, há 3 anos ou mais, fora de tratamento. Um total de 35 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão do estudo concordou em participar da pesquisa. Com a finalidade de facilitar a descrição dos protocolos terapêuticos, utilizados pelas crianças pertencentes ao GCMTLA e àquelas pertencentes ao Hospital Araújo Jorge, elas serão denominadas como pertencentes ao Grupo I e Grupo II, respectivamente.

A coleta de dados foi realizada, após contato prévio por telefone ou carta e agendamento de consulta nos pacientes do grupo I, e durante consulta médica nos pacientes do grupo II. Todos os pacientes ou responsáveis, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

3.1. Critérios de inclusão

- Diagnóstico confirmado de LLA, exceto a leucemia do subtipo morfológico L3 da classificação do grupo franco-americano-britânico (FAB) de acordo com Bennet et al. (1976), por constituir-se em subtipo

completamente diferente dos outros, necessitando de abordagem terapêutica específica;

- Crianças em remissão na consulta cujo período total de tratamento, incluindo eventual recidiva, não ultrapassasse o máximo de 5 anos;
- Ter atingido a estatura final.

3.2. Critérios de exclusão

- Meninas com idade superior a 10 anos e meninos com idade superior a 12 anos na época do diagnóstico, dado o risco potencial de já terem ingressado na puberdade quando do diagnóstico ou logo após o mesmo;
- Crianças com infiltração inicial do SNC, por requererem irradiação crânio-espinhal, o que introduz um fator adicional na perda de crescimento pelo efeito local da irradiação sobre o crescimento dos corpos vertebrais;
- Crianças submetidas à radioterapia cranioespinhal para tratar recidiva no SNC, pelo mesmo motivo descrito no critério acima;
- Pacientes em uso ou previamente submetidos à terapia hormonal;
- Doença crônica concomitante ou cromossomopatia;
- Ausência de registro da estatura na época do diagnóstico.

Um total de 75 pacientes (40 do grupo I e 35 do grupo II) com estatura final constituiu o grupo de estudo da presente pesquisa. Um paciente do grupo I foi excluído por ter feito tratamento hormonal prévio.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal da Universidade Federal de Goiás (protocolo CEPMHA/HC/UFG N° 068/07, em 21/06/2007), pelo Comitê de Ética em Pesquisa Associação de Combate ao Câncer em Goiás (protocolo CEPACCG N° 014/07 em 24/07/2007) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer N° ETIC 091/07 em 23/04/2007) (Anexos 2, 3 e 4).

3.3. Dados coletados

Os dados coletados de cada paciente encontram-se especificados no protocolo de pesquisa (Anexo 5). Algumas informações adicionais são fornecidas a seguir:

- Instituição na qual a criança foi tratada (INST): 1. Hospital das Clínicas da UFMG; 2. Hospital Felício Rocho; 3. Hospital Araújo Jorge;
- Idade: em anos, calculada a partir da data de nascimento. Além da idade ao diagnóstico, a idade por ocasião da última consulta, válida para o estudo, também foi calculada do mesmo modo;
- Estatura dos pais: esse dado foi coletado durante a consulta, quando possível, ou foi informado, posteriormente, após tomada correta dessa medida, conforme instrução prévia dos pesquisadores;
- Cálculo da estatura-alvo (Tanner et al., 1970), da seguinte forma:

$$\text{Gênero masculino} = \frac{\text{estatura da mãe} + \text{estatura do pai} + 13,0 \text{ cm}}{2}$$

$$\text{Gênero feminino} = \frac{\text{estatura da mãe} + \text{estatura do pai} - 13,0 \text{ cm}}{2}$$

Esse dado foi transformado em porcentagem de estatura-alvo atingida, (%Estalvo) mediante uma regra de três, da seguinte forma:

$$\begin{array}{l} \text{estatura alvo} \underline{\hspace{2cm}} \quad 100\% \\ \text{estatura final} \underline{\hspace{2cm}} \quad X \end{array}$$

- Peso: em quilogramas, coletado nas seguintes datas - ao diagnóstico, por ocasião da consulta e da realização dos exames laboratoriais;
- Estatura: em centímetros, coletada ao diagnóstico e por ocasião da consulta e dos exames laboratoriais.

As estaturas e pesos ao diagnóstico foram aferidos pelos médicos assistentes do Serviço; os pesos e estaturas, por ocasião da consulta e na realização dos exames laboratoriais, foram aferidos pelos próprios pesquisadores. Para aferição da

estatura, foi utilizada a régua antropométrica em crianças menores de 2 anos ao diagnóstico, e a régua acoplada à balança, ou estadiômetro, em crianças maiores ou adultos. Para aferição do peso foi utilizada balança Fillizzola®;

- Índice de massa corporal (IMC): calculado por meio da divisão do peso corporal pela estatura elevada ao quadrado (kg/m^2), ao diagnóstico, e quando foi aferida a estatura final;
- Grupos de risco e tratamento, assim codificados (Viana et al., 1994)
 - ✓ Crianças pertencentes ao Grupo I: **1.** De alto risco, que não receberam radioterapia craniana; **2.** De alto risco, que receberam radioterapia craniana; **3.** De risco padrão (nenhuma recebeu radioterapia); **4.** De altíssimo risco (todas receberam radioterapia);
 - ✓ Crianças pertencentes ao Grupo II: **1.** De baixo risco; **2.** De risco intermediário; **3.** De alto risco
- Dose da radioterapia: 12 Gy, 18 Gy ou 24 Gy;
- Exames hormonais: sim (1) ou não (0). Protocolo dos testes de estímulo (ITT ou clonidina) estão representados no Anexo 6.

Para o presente trabalho, foi considerada, como estatura final, aquela atingida aos 18 anos de idade ($n=50$), independentemente do gênero (de Onis & Habicht, 1996). Para os pacientes com idade inferior a 18 anos, quando da última avaliação registrada no prontuário, a estatura foi considerada como final quando apresentou um aumento ≤ 1 cm no transcurso de um ano ($n=25$).

Os dados de estatura foram convertidos para a forma de escore do DP (*standard deviation score*), também denominado escore z para a estatura, o qual foi obtido pelo emprego da seguinte fórmula:

$$z = (E-M)/DP$$

sendo:

E = estatura ou peso do paciente (cm);

M = mediana das estaturas de crianças do mesmo sexo e idade na população-referência (cm);

DP = desvio-padrão da distribuição das crianças na população-referência.

O índice de massa corpórea (IMC) foi convertido em DP de forma semelhante ao da estatura.

O cálculo do escore Z foi realizado pelo programa Epi Info versão 3.3.2 do Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta GA, baseado nas curvas CDC 2000 (Kuczmarski et al., 2000).

As variáveis de resposta (ou “dependentes”) avaliadas foram a diferença do SDS da estatura (Δ HAZ) e o do IMC (Δ IMC) entre o diagnóstico e a última consulta válida para o estudo. As variáveis explicativas (ou “independentes”) avaliadas foram gênero (masculino ou feminino), idade ao diagnóstico (≤ 4 anos ou > 4 anos), esquema terapêutico (com radioterapia ou sem radioterapia) e deficiência hormonal do eixo GH/IGF-1 (sim ou não).

3.4. Esquema terapêutico utilizado

3.4.1 Grupo I

O protocolo de tratamento quimioterápico utilizado por este grupo, mostrado na **Tabela 1**, apresentou três fases: indução da remissão (com duas subfases, I e II); consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC; e manutenção. A duração total de terapia foi, em média, de dois anos. O esquema utilizado pelas Instituições pertencentes a esse grupo foi baseado no protocolo do grupo cooperativo alemão Berlin-Frankfurt-München (BFM-83), com modificações na fase de consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC.

O fator de risco individual foi determinado para cada criança de acordo com o nomograma proposto pelo grupo BFM, o qual leva em conta o número absoluto de blastos no sangue periférico e o tamanho (cm), abaixo dos respectivos rebordos costais, do fígado e do baço na época do diagnóstico (Riehm et al., 1987).

Por definição, as crianças de risco padrão foram aquelas cujo fator de risco ao diagnóstico era inferior ou igual a 0,8 e cuja medula óssea, após a primeira fase de indução, encontrava-se em remissão (porcentagem de blastos inferior a 5%). As crianças de alto risco possuíam fator de risco superior a 0,8 e entraram em remissão após a subfase I da indução. Por último, as crianças de altíssimo risco foram aquelas

que, independentemente do fator de risco ao diagnóstico, não entraram em remissão após a subfase I da indução, só o fazendo após a subfase II.

O esquema terapêutico utilizado, particularmente a consolidação e o tratamento pré-sintomático do SNC, variou de acordo com o grupo de risco ao qual o paciente pertencia. O esquema terapêutico utilizado, na fase de indução, foi comum a todos os pacientes, independentemente do grupo de risco a que pertenciam. A fase de consolidação e tratamento do SNC foi instituída duas semanas após o término da fase de indução.

Tabela 1. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes do Grupo I, BMF-83 modificado, enfatizando-se, na segunda coluna, o uso, ou não, da irradiação craniana “profilática

Grupo de risco	Radioterapia	Quimioterapia		
		Indução	Consolidação	Manutenção
Padrão	Não	Prednisona Vincristina Daunomicina L-asparaginase Ciclofosfamida 6-mercaptopurina Citosina-arabioside MADIT ^a	MADIT Metotrexate i.c. ^b 6-mercaptopurina Vincristina Adriamicina L-asparaginase Dexametasona Citosina-arabioside Tioguanina	6-mercaptopurina Metotrexate v.o. ^c
Alto ^d	Não	Prednisona Vincristina Daunomicina L-asparaginase Ciclofosfamida 6-mercaptopurina Citosina-arabioside MADIT ^a	MADIT Metotrexate i.c. 6-mercaptopurina Citosina-arabioside Teniposide	6-mercaptopurina Metotrexate v.o. MADIT
	Sim	Prednisona Vincristina	Dexametasona Vincristina	6-mercaptopurina Metotrexate v.o.

		Daunomicina L-asparaginase Ciclofosfamida 6-mercaptopurina Citosina-arabioside MADIT ^a	Adriamicina Citosina-arabioside Teniposide 6-mercaptopurina	
--	--	--	--	--

Grupo de risco	Radioterapia	Quimioterapia		
		Indução	Consolidação	Manutenção
Altíssimo	Sim	Prednisona Vincristina Daunomicina L-asparaginase Ciclofosfamida 6-mercaptopurina Citosina-arabioside MADIT ^a	MADIT Metotrexate Prednisona Citosina-arabioside Teniposide Mitoxantrona Vincristina Adriamicina Dexametasona Ciclofosfamida Citosina-arabioside Tioguanina	6-mercaptopurina Metotrexate v.o.

a. MADIT: metotrexate + ARA-C + dexametasona intratecais;

b. i.c.: infusão contínua;

c. v.o.: via oral.

d. Aleatorizado entre receber, ou não, irradiação craniana “profilática” (Viana et al., 1994)

As crianças do grupo de risco padrão não receberam radioterapia craniana e as do grupo de alto risco foram aleatorizadas para dois esquemas alternativos de consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC: um grupo que não recebeu radioterapia craniana e outro que a recebeu. As crianças com idade inferior a 1 ano foram tratadas como de alto risco, não recebendo, entretanto, radioterapia craniana. As crianças pertencentes ao grupo de altíssimo risco foram submetidas à

radioterapia craniana. A dose de radioterapia utilizada variou com a idade da criança, sendo que aquelas com idade de 1 a 2 anos receberam 12 Gy e aquelas maiores de 2 anos, 18 Gy (Viana et al., 1994). Uma única paciente com 2 anos de idade recebeu dose de irradiação de 24Gy, por apresentar infiltração na câmara anterior do olho durante a fase de manutenção da quimioterapia, sem recidiva medular concomitante.

A fase de manutenção foi iniciada logo após o término da fase de consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC, consistindo do uso diário de 6-mercaptopurina oral (dose inicial de 50 mg/m²) e de metotrexate oral (dose de 20 mg/m²) uma vez por semana. Além dessas drogas, as crianças do grupo de alto risco que não receberam radioterapia craniana, assim como os lactentes menores de 1 ano de idade ao diagnóstico, receberam, adicionalmente, quimioterapia tríplice intratecal (MADIT: metotrexate + ARA-C + dexametasona intratecais) a cada seis semanas até que fosse completado um ano de tratamento.

3.4.2. Grupo II

Nos pacientes pertencentes a este grupo foram utilizados três esquemas terapêuticos: protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda 85 (GBTLI-LLA 85); protocolo do grupo BFM-83; e protocolo do grupo BFM-83 modificado.

De acordo com os fatores de risco presentes na época do diagnóstico, os pacientes foram divididos em três grupos: de baixo risco, quando a criança, ao diagnóstico, apresentava idade entre 18 meses e 10 anos, contagem de leucócitos no sangue periférico menor do que 10.000/mm³, ausência de infiltração do SNC e do mediastino; risco intermediário, que diferia do grupo anterior apenas em relação à contagem de leucócitos no sangue periférico, que deveria estar entre 10.000 e 50.000/mm³; e alto risco, quando pelo menos um dos seguintes fatores estivesse presente – idade da criança ao diagnóstico inferior a 18 meses ou superior a 10 anos, contagem de leucócitos no sangue periférico maior do que 50.000/mm³, infiltração do SNC ou do mediastino e subgrupo morfológico L3 (baseado na classificação de FAB), o qual foi excluído do presente estudo.

Até o ano de 1987, o Hospital Araújo Jorge utilizava o protocolo do GBTLI-LLA 85 para todas as crianças; a partir de então, passou a utilizar outro esquema terapêutico para as crianças de risco intermediário e alto, baseado no protocolo BFM-83, mantendo o protocolo já utilizado anteriormente somente para as crianças de baixo risco. O esquema terapêutico com base no protocolo do grupo BFM-83 sofreu, em algumas ocasiões, pequenas alterações, na dependência das drogas disponíveis para quimioterapia no Serviço, sendo, nesses casos, denominado protocolo do grupo BFM-83 modificado. Dos 35 pacientes pertencentes a esse grupo, 14 receberam o protocolo BFM-83; 19, o protocolo BFM-83 modificado e dois, o protocolo GBTLA 85.

O esquema terapêutico baseado no protocolo do GBTLI-LLA 85, apresentado na **Tabela 2**, consistiu das fases de indução, consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC e manutenção. Já o esquema terapêutico baseado nos protocolos BFM-83 e BFM-83 modificado, mostrado na **Tabela 3**, apresentou as seguintes fases: indução, consolidação e tratamento pré-sintomático do SNC, intermediária, reindução, consolidação da reindução e manutenção. O protocolo BFM-83 modificado difere do protocolo BFM-83 pela inclusão de L-asparaginase nas fases de indução e de reindução e de vincristina e dexametasona na fase de manutenção. O tempo médio de tratamento foi de 2 anos.

Tabela 2. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes de baixo risco do Grupo II, GBTLA 85.

Fase		
Indução	Consolidação	Manutenção
Prednisona Vincristina Daunomicina MADIT ^a	L-asparaginase Citarabina	6-mercaptopurina Metotrexate v.o. ^b MADIT Teniposide Citarabina Vincristina Prednisona

a. MADIT: metotrexate + ARA-C + dexametasona intratecais;

b. v.o.: via oral.

Tabela 3. Protocolo de tratamento quimioterápico utilizado para os pacientes de risco intermediário e alto do Grupo II, BMF-83 e BMF-83 modificado.

Fase					
Indução	Consolidação	Intermediária	Reindução	Consolidação da reindução	Manutenção
Metotrexate	Citarabina	6-mercaptopurina	Vincristina	Citarabina	6-mercaptopurina
Ciclofosfamida	Metotrexate	Metotrexate i.t. ^b	Adriblastina	6-tioguanina	Metotrexate
Dexametasona	Ciclofosfamida	Metotrexate i.c. ^c	Dexametasona		Vincristina
MADIT ^a	6-mercaptopurina		L-asparaginase		Dexametasona
Vincristina					
Daumoblastina					
L-asparaginase					

a. MADIT: metotrexate + ARA-C + dexametasona intratecais;

b. i.t.: intratecal;

c. i.c.: infusão contínua.

A profilaxia do SNC foi realizada com ou sem irradiação craniana, na dependência do grupo de risco ao qual a criança pertencia. Até 1991, todas as crianças eram irradiadas e, após essa data, a radioterapia passou a ser indicada no grupo de pacientes de risco intermediário e alto risco. Apenas uma criança do grupo de risco baixo, diagnosticada após 1991, foi submetida à radioterapia craniana.

A dose de irradiação craniana profilática utilizada até o ano de 1987 era de 24 Gy; a partir desta data passou a ser utilizada a dose de 18 Gy. Apenas uma criança diagnosticada após essa data recebeu a dose de 24 Gy. Os lactentes só foram submetidos à irradiação craniana quando completavam 3 anos de idade, sendo a dose utilizada de 18 Gy (n=1).

Em associação ao tratamento quimioterápico, todas as crianças receberam medidas de suporte básicas, a saber: prevenção de infecções por intermédio de medidas gerais para controle de infecção hospitalar; uso profilático de antibióticos nas crianças neutropênicas e febris; profilaxia da infecção por *Pneumocystis carinii* com a administração de sulfatrimetoprim; hidratação rigorosa durante a fase de administração da ciclofosfamida; hemoterapia de substituição; prevenção de nefropatia úrica pelo uso de alopurinol, hidratação e alcalinizantes orais ou venosos; e uso do aciclovir nos casos de contato com varicela.

3.5. Avaliação laboratorial

Dos 75 pacientes que haviam atingido a estatura final, 27 realizaram exames hormonais: 18 realizaram teste de tolerância à insulina e os 9 restantes se recusaram a ser submetidos ao ITT, sendo, então, colhida amostra única para determinação do IGF-1, cortisol, T4 livre e testosterona ou estradiol. Dos 48 pacientes não submetidos aos exames laboratoriais, nove não realizaram o exame por morarem distante da capital, nove se recusaram a realizar o mesmo (não concordaram em assinar o TCLE no que se referia ao teste ITT), sete pacientes desistiram de realizar o exame, após terem aceitado inicialmente fazê-lo, e um paciente tinha crises convulsivas e foi excluído pelos pesquisadores. Para 22 pacientes não se conseguiu contato adicional para a realização do exame.

3.5.1. Avaliação hormonal basal

Foi realizada a dosagem sérica basal dos seguintes hormônios: GH, IGF1, cortisol, T4 livre e testosterona ou estradiol nos pacientes do gênero masculino ou feminino, respectivamente. Para as dosagens séricas basais hormonais, foram colhidos 5 ml de sangue venoso, após jejum prévio de 8 horas.

3.5.2. Teste farmacológico de estímulo ao GH

Os testes de estímulo ao GH tiveram início às 8:00 horas da manhã, com o paciente repousando em decúbito dorsal por pelo menos 30 minutos e em jejum por um período mínimo de 8 horas. Amostras seriadas de sangue foram coletadas através de punção venosa com agulha *butterfly*, mantida pérvia com solução fisiológica a 0,9%. O sangue foi coletado em tubos de coleta a vácuo, contendo gel separador nos diferentes tempos de coleta pré-estabelecidos. Logo após a conclusão do teste, as amostras foram levadas para o laboratório, onde foram centrifugadas a 4.000 rpm por 5 minutos. O soro foi então separado, aliquotado em volumes de aproximadamente 2 ml e congelado a -80°C até a hora do ensaio.

A coleta da glicemia durante o teste de tolerância à insulina foi realizada em tubos, contendo fluoreto de sódio, os quais também foram centrifugados e

congelados até a realização do exame. A glicemia foi também avaliada durante a realização do teste, por meio de fita específica, para dosagem de glicose pelo glicosímetro *Accu-Check®*.

Teste de tolerância à insulina (ITT)

As amostras de sangue para a dosagem de GH e glicemia foram coletadas nos tempos 0, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos. No tempo zero, foi feita a administração endovenosa de insulina regular (Novolin R ®), na dose de 0,1U/kg de peso. A dosagem do cortisol foi realizada nos tempos 0, 30 e 45 minutos. Um total de cinco pacientes não apresentou hipoglicemia aos 30 minutos do teste; uma segunda dose de insulina (0,05U/Kg de peso) foi, então, administrada. Durante o teste, os pacientes foram monitorizados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de hipoglicemia, tendo-se à disposição solução de glicose a 10%, a qual foi sistematicamente injetada por via endovenosa naqueles pacientes que apresentaram desconforto clinicamente evidente, secundário à hipoglicemia (Pandian & Nakamoto, 2004).

3.6. Métodos laboratoriais

Todos os exames foram feitos no Laboratório Labrede, em Belo Horizonte, com pagamento do valor de custo dos mesmos por meio de recursos obtidos na Fapemig, pelo orientador da tese. Os exames foram realizados em *batch*, em dois momentos da pesquisa, descongelando-se as amostras até então coletadas: em novembro de 2009 (21 pacientes) e em abril de 2010 (9 pacientes).

3.6.1. Determinação dos níveis séricos do GH

Todas as amostras foram dosadas em duplicata e o resultado de cada exame foi expresso pela média das duas determinações. As dosagens foram realizadas por meio de ensaio imunométrico, a quimioluminescência (IMMULITE 2000 hGH), que utiliza reagente químico como marcador e anticorpos monoclonais contra o GH. O padrão utilizado para traçar a curva de concentração do ensaio foi o WHO NIBSC

2nd *International Standard 98/574 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA).*

3.6.2. Determinação dos níveis séricos dos demais hormônios

a) IGF1

O método utilizado foi a quimioluminescência (*Immulite 2000 IGF1*), com padrão para calibração da Organização Mundial de Saúde (WHO NIBSC 1st IRR 87/518). Foi considerado baixo o valor do exame que se encontrava abaixo de 2 DP da média para a idade e sexo (Elmlinger et al., 2004) (anexo 7).

b) Cortisol: dosagem basal e nos tempos 30 e 45 minutos do ITT

Método: eletroquimioluminescência;

Valor de referência para cortisol basal: 6,20 – 19,40 mcg/dL (Anexo 8)

Resposta normal ao ITT: incremento de 60% em relação ao cortisol basal, ou acima de 18 mcg/dL (Carolina, 2006).

c) T4 livre

Método: eletroquimioluminescência;

Valor de referência: 0,70 a 1,80 ng/dL (Anexo 8)

d) Testosterona

Método: eletroquimioluminescência;

Valor de referência para adultos: 240 a 816 ng/dL (Anexo 8)

e) Estradiol

Método: eletroquimioluminescência

Valores de referência: a) fase folicular: 12,5 a 166,0 pg/ml; b) fase luteínica: 43,8 a 211,0 pg/ml; c) fase ovulatória: 85,8 a 498,0 pg/ml (Anexo 8)

f) Glicose

Método: enzimático colorimétrico

Valor de referência: 60 a 99 mg/dL (Anexo 8)

Valor de hipoglicemia esperada durante a realização do ITT: inferior a 40 mg/dL ou inferior a 50% da glicemia basal

3.6.3. Critérios para classificar um paciente como portador de deficiência de GH e/ou IGF-1

Os pacientes foram estratificados em dois grupos de acordo com o resultado do teste de estímulo e nível sérico de IGF-1: pacientes com deficiência hormonal e pacientes sem deficiência hormonal. O ponto de corte utilizado para definir a deficiência de GH foi pico de GH pós-ITT inferior a 6 ng/mL, conforme recomendado pelo *Guideline* de 2007 da *Growth Hormone Research Society* para pacientes no período de transição (pacientes em fase final da puberdade até por volta dos 25 anos de idade). O ponto de corte utilizado para deficiência de IGF-1 foi nível sérico abaixo de -2 SDS (Ho, 2007). Um paciente foi considerado com deficiência hormonal do eixo GH/IGF-1 se apresentasse pico de GH inferior a 6 ng/ml pós-ITT e/ou IGF-1 abaixo de - 2 SDS para idade e gênero.

3.7. Análise estatística

Os valores do escore z para a estatura e IMC ao diagnóstico de cada criança foram subtraídos dos respectivos valores por ocasião da aferição da estatura final. Se a diferença fosse negativa, teria havido déficit estatural relativo naquela criança. As médias dessas diferenças entre um ponto e outro foram comparadas, utilizando-se o teste t pareado. O teste t não-pareado foi utilizado para comparar as médias das diferenças do escore z para a estatura e IMC quando as crianças eram categorizadas segundo o gênero (masculino ou feminino), a idade por ocasião do diagnóstico (inferior ou superior a 4 anos), utilização de irradiação craniana (não ou sim, seja com 12 Gy, 18 Gy ou 24 Gy). Análise semelhante foi realizada para as variáveis %estatura alvo e tempo de seguimento para cada paciente. As análises

foram feitas para o grupo total de pacientes com estatura final (n=75) e para o grupo de pacientes submetidos aos exames laboratoriais (n=27).

Foi utilizada a análise de regressão linear múltipla para testar a influência simultânea das variáveis gênero, idade por ocasião do diagnóstico e irradiação craniana sobre as diferenças do escore z para a estatura entre a época da estatura final e o diagnóstico (n=75). Inicialmente, foram incluídas no modelo as três variáveis explicativas, independentemente do resultado significativo, ou não, na análise univariada feita previamente. Nos modelos subseqüentes, foram retiradas, uma a uma, as variáveis cujo nível de significância era superior à probabilidade de erro alfa igual a 0,1. Foram mantidas no modelo final as variáveis cujos valores de p eram inferiores a 0,05, sendo este, igualmente, o nível de erro alfa admissível em todas as análises univariadas anteriormente mencionadas. Análise semelhante foi realizada no grupo de pacientes submetidos aos exames laboratoriais (n=27), tendo sido incluída no modelo uma quarta variável explicativa, a deficiência hormonal em GH ou IGF-1, categorizada como sim ou não (ver item 3.6.3).

Todas as análises foram feitas, utilizando-se o programa SPSS Statistics, versão 17.0.

5. REFERÊNCIAS

*Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5245-51.

Ahmed SF, Wallace WH, Kelnar CJ. An anthropometric study of children during intensive chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm Res.* 1997;48(4):178-83.

Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010 American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):906-15.

Argüelles B, Barrios V, Buño M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2000 Aug;143(2):243-50.

Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty into adulthood. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Mar;36(1):187-201.

Baron J, Huang Z, Oerter KE, Bacher JD, Cutler GB Jr. Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone growth in rabbits. *Am J Physiol.* 1992 Sep;263(3 Pt 1):E489-92.

* As referências seguem o formato utilizado no site PubMed, *U.S. National Library of Medicine*.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8

Biller BM. Concepts in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:59-65.

Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1998 Aug;79(2):161-4.

Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol*. 1998 Jun;30(6):351-6.

Björk J, Link K, Erfurth EM. The utility of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine test for diagnosing GH deficiency in adults with childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6048-54.

Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1898-902.

Bongers ME, Francken AB, Rouwé C, Kamps WA, Postma A. Reduction of adult height in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after prophylactic cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Aug;45(2):139-43.

Brämshwig JH, Wegele M, von Lengerke HJ, Müller RP, Schellong G. The effect of the number of fractions of cranial irradiation on growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Mar;78(2):296-302.

Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. *Leukemia*. 1993 Aug;7 Suppl 2:S142-5.

Brauner R, Czernichow P, Rappaport R. Greater susceptibility to hypothalamopituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1986a Feb;108(2):332.

Brauner R, Prevot C, Roy MP, Rappaport R. Growth, growth hormone secretion and somatomedin C after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Endocrinol Suppl. (Copenh)* 1986b;279:178-82.

Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1998 Jun;48(6):777-83.

Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Qin J, Heller G, Robison LL, Sklar CA. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4422-7.

Carolina Costa Figueredo. Testes dinâmicos Para Avaliação Endocrinológica. In Osmar Monte; Carlos A Longui; Luis Eduardo Calliari; Cristiane Kochi. (Org.). *Endocrinologia para o Pediatra* 3a. Edição. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2006, v. 1, p. 253-268.

Caruso-Nicoletti M, Mancuso M, Spadaro G, Dibenedetto SP, DiCataldo A, Schiliró G. Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr.* 1993 Sep;152(9):730-3.

Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet.* 1995 Jan 21;345(8943):143-8.

Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, Sklar CA. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr.* 2007 Apr;150(4):370-5.

Cicognani A, Cacciari E, Carlá G, Rosito P, Cau M, Mancini AF, Zucchini S, Vecchi V, Pirazzoli P, Paolucci G. Magnetic resonance imaging of the pituitary area in children treated for acute lymphoblastic leukemia with low-dose (18-Gy) cranial irradiation. Relationships to growth and growth hormone secretion. *Am J Dis Child*. 1992 Nov;146(11):1343-8.

Cicognani A, Cacciari E, Pession A, Pasini A, De lasio R, Gennari M, Alvisi P, Pirazzoli P. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations compared to stimulated growth hormone (GH) in the evaluation of children treated for malignancy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Sep-Oct;12(5):629-38.

Cicognani A, Cacciari E, Rosito P, Mancini AF, Carlá G, Mandini M, Paolucci G. Longitudinal growth and final height in long-term survivors of childhood leukaemia. *Eur J Pediatr* 1994 Oct;153(10):726-30.

Cicognani A, Cacciari E, Vecchi V, Cau M, Balsamo A, Pirazzoli P, Tosi MT, Rosito P, Paolucci G. Differential effects of 18- and 24-Gy cranial irradiation on growth rate and growth hormone release in children with prolonged survival after acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child*. 1988 Nov;142(11):1199-202.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005 Feb;152(2):165-70.

Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1988 Feb 27;1(8583):460-2.

Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1991 Feb;118(2):226-8.

Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Sep;34(3):769-89.

Conceição FL, Boguszewski CL, Meister LHF; Zaninelli DCT, Radominski RB, Knoepfelmacher M, Vaisman M. Deficiência de GH em adultos: resultados do estudo multicêntrico brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003 Aug; 47(4):312-322.

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):379-81.

Couto-Silva AC, Brauner R, Adan LF. Seqüelas Endócrinas da Radioterapia no Tratamento do Câncer na Infância e Adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005 Oct;49(5): 825-32.

Crowne EC, Moore C, Wallace WH, Ogilvy-Stuart AL, Addison GM, Morris-Jones PH, Shalet SM. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1992 Jan;36(1):59-68.

Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin M, Tarbell NJ, Sallan SE, Cohen LE. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2953-60.

Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1666-72.

Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2794-803.

Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009 Feb;5(2):88-99.

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM. Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr Suppl.* 1995 Sep;411:45-50.

Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child.* 1994 Jun;70(6):472-5.

de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* 1996 Oct;64(4):650-8.

Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):554-68.

Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):654-64.

Ficek K, Blamek S, Syguła D, Miszczyk L, Sońta-Jakimczyk D, Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:195-7.

Fundação Oncocentro de São Paulo [homepage na Internet]. São Paulo (SP): Fundação Oncocentro de São Paulo; 2008 [citado em 2008 Out 17]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/>

Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):662-6.

Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary

statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):3990-3.

Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995 Apr 15;75(8):2186-95.

Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):258-61.

Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6):695-700.

Hokken-Koelega AC, van Doorn JW, Hählen K, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res*. 1993 Jun;33(6):577-82.

Holm K, Nysom K, Hertz H, Müller J. Normal final height after treatment for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *Acta Paediatr*. 1994 Dec;83(12):1287-90.

Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002 Dec;16(4):225-43.

Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Apr;22(2):211-31.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2007. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.

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 Jun;42(7):582-8.

Katz JA, Chambers B, Everhart C, Marks JF, Buchanan GR. Linear growth in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Pediatr*. 1991 Apr;118(4 Pt 1):575-8.

Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1993 Oct;123(4):546-52.

Keane V. Assessment of Growth. In Kliegmen, RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Eds *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2007:70-74.

Kirk JA, Raghupathy P, Stevens MM, Cowell CT, Menser MA, Bergin M, Tink A, Vines RH, Silink M. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1987 Jan 24;1(8526):190-3.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000 Jun 8;(314):1-27.

Landier W, Bhatia S. Cancer survivorship: a pediatric perspective. *Oncologist*. 2008 Nov;13(11):1181-92.

Lannering B, Rosberg S, Marky I, Moëll C, Albertsson-Wikland K. Reduced growth hormone secretion with maintained periodicity following cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1995 Feb;42(2):153-9.

Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1987 Nov;62(11):1107-12.

Lissett CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):663-8.

Logghe KA, Bourguignon JP, Craen M, Benoit Y. Factors contributing to the impairment of growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res.* 1988;30(2-3):62-67.

Loureiro RA, Vaisman M. Redução Progresssiva dos Hormônios Adeno-Hipofisários Após Radioterapia em Adultos. *Radiol Bras.* 2004;37 (5):365-369.

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):589-96.

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):258-64.

Meck MM, Leary M, Sills RH. Late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Rev.* 2006 Jul;27(7):257-62.

Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr.* 1998 Sep;157(9):703-7.

Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Cadernos de Atenção Básica, n.11, série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Coordenação de Informações Epidemiológicas. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Brasília (DF): O Ministério; Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.

Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, Yasui Y, Robison LL, Neglia JP. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5515-23.

Moëll C, Garwicz S, Marky I, Mellander L, Karlberg J. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukemia with and without prophylactic cranial irradiation. *Acta Paediatr Scand*. 1988 Sep;77(5):688-692.

Moëll C, Marky I, Hovi L, Kristinsson J, Rix M, Moe PJ, Garwicz S. Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22(6):375-9.

Moëll C, Garwicz S. High-dose methotrexate causes short-term suppression of growth in rabbits. *Acta Paediatr*. 1995 Nov;84(11):1237-40.

Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896–904.

Mohnike K, Dörffel W, Timme J, Kluba U, Aumann V, Vorwerk P, Mittler U. Final height and puberty in 40 patients after antileukaemic treatment during childhood. *Eur J Pediatr*. 1997 Apr;156(4):272-6.

Murray RD, Adams JE, Shalet SM. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1586-91.

Murray RD, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Shalet SM. The diagnosis of partial growth hormone deficiency in adults with a putative insult to the hypothalamo-pituitary axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1705-9.

Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Oct;23(5):1065-82.

Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In Nathan DG, Orkin SH (Eds.). *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: Saunders, 1998; 1245-85.

Oberfield SE. Childhood cancer cures: the ongoing consequences of successful treatments. *J Pediatr.* 2007 Apr;150(4):332-4.

Oeffinger KC, Hudson MM, Landier W. Survivorship: childhood cancer survivors. *Prim Care.* 2009 Dec;36(4):743-80.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1572-82.

Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun;78(6):1282-6.

Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Aug;23(4):655-74.

Pandian R, Nakamoto JM. Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. *Clin Lab Med.* 2004 Mar;24(1):141-74.

Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFbPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Jul;52(5):734-44.

Paulino AC, Jhaveri P, Dreyer Z, Teh BS, Okcu MF. Height impairment after lower dose cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Sep 9. [Epub ahead of print]

Prabhakar VK, Shalet SM. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life. *Postgrad Med J*. 2006 Apr;82(966):259-66.

Price D, Morris M, Rowsell K, Jones P. The effects of anti-leukaemic drugs on somatomedin in vitro. *Pediatr Res*. 1981; 15: 1553.

Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371(9617):1030–43.

Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, Stevens M, Simpson J, Silink M. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1989 Jul;321(3):143-51.

Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1195-200.

Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and Aberrant Growth – Endocrine Regulation of Growth. In Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, KS Polonsky , Larsen PR, Eds *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 th ed.Philadelphia, PA: Elsevier; 2008: 857-879.

Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, Henze G, Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987;30:139-46.

Rose SR, Vogiatzi MG, Copeland KC. A general pediatric approach to evaluating a short child. *Pediatr Rev*. 2005 Nov;26(11):410-20.

Sainsbury CP, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1985 Sep;60(9):832-6.

Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):1-22.

Schrapppe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2205-22.

Shalet SM, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D. Growth hormone deficiency after treatment of acute leukaemia in children. *Arch Dis Child*. 1976a Jul;51(7):489-93.

Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol*. 1976b May;5(3):287-90.

Shalet SM, Price DA, Beardwell CG, Jones PH, Pearson D. Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. *J Pediatr* 1979 May;94(5):719-22.

Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev*. 1998 Apr;19(2):203-23.

Shalet SM. Partial growth hormone deficiency in adults; should we be looking for it? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Apr 23. [Epub ahead of print]

Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows A, Robison L. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr*. 1993a Jul;123(1):59-64.

Sklar C, Sarafoglou K, Whittam E. Efficacy of insulin-like growth factor binding protein 3 in predicting the growth hormone response to provocative testing in children treated with cranial irradiation. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Dec;129(6):511-5.

Sklar C. Paying the price for cure-treating cancer survivors with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4441-3.

Sklar CA. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genetics and Hormones*. 2001 Oct;17(3):37-42.

Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am*. 1997 Apr;44(2):489-503.

Sklar CA. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatr. Suppl* 1999 Dec;88(433):1-4.

Stanisavljevic S, Babcock AL. Fractures in children treated with methotrexate for leukemia. *Clin Orthop Relat Res*. 1977 Jun;(125):139-44.

Sunderman CR, Pearson HA. Growth effects of long-term antileukemic therapy. *J Pediatr*. 1969 Dec;75(6):1058-62.

Tamminga RY, Kamps WA, Drayer NM, Humphrey GB. Longitudinal anthropometric study in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr*. 1992 Jan;81(1):61-65.

Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970 Dec;45(244):755-62.

Timme J, Mittler U, Mohnike K, Dörffel W. [Effect of various therapeutic protocols on growth and final height of children with acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin's lymphoma]. *Klin Padiatr*. 1995 Sep-Oct;207(5):267-70.

Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):235-61.

Uruena M, Stanhope R, Chessells JM, Leiper AD. Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1991 Dec;66(12):1403-7.

Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994 Oct;71(4):304-10.

Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2 Suppl):509-16.

Vilela MI, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jan;48(1):86-92.

Wells RJ, Foster MB, D'Ercole AJ, McMillan CW. The impact of cranial irradiation on the growth of children with acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child*. 1983 Jan;137(1):37-39.

Wollner N, Wachtel AE, Exelby PR, Centore D. Improved prognosis in children with intra-abdominal non-Hodgkin's lymphoma following LSA2L2 protocol chemotherapy. *Cancer*. 1980 Jun 15;45(12):3034-9.

6. ARTIGO A SER PUBLICADO

O artigo, vertido para o inglês, será submetido ao *Pediatric Blood Cancer*, órgão oficial da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica, e está formatado segundo normas do periódico.

DÉFICIT DO CRESCIMENTO E ALTERAÇÃO DO EIXO GH/IGF1 EM PACIENTES TRATADOS PARA A LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Abstract

Background: Growth deficit has been reported as a frequent complication of the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in childhood. **Procedure:** To evaluate final height and GH/IGF-1 axis we studied 75 patients previously treated for ALL in three Brazilian institutions. The chemotherapeutic protocol used was based on the German BMF protocol. Central nervous system prophylaxis included (n=42) or not (n=33) cranial irradiation. The median period of follow-up after starting treatment was 13.7 years. Height and body mass index (BMI) were analysed as standard deviation score (SDS). Mid-parental target height was calculated in 41 patients. Hormonal tests (growth hormone after insulin tolerance test, IGF-1, cortisol, T4 and estradiol/testosterone) were done once in 27 patients at final height. **Results:** Final height was significantly reduced in comparison with a reference population (Δ HAZ=-0.61, P=0.0001). Patients ≤ 4 years of age at diagnosis had a greater loss in final height, compared with patients >4 years of age (P=0.001). Irradiated and non-irradiated patients had loss in final height, although it was greater in the first group (P= 0.008). No increase in BMI SDS was observed. Abnormalities in the GH/IGF-1 axis was observed in five patients; two had GH peak <6 ng/mL and three had serum IGF-1 concentration < -2 SDS for age and gender. Abnormal GH/IGF-1 axis was the main factor for height deficit in multivariate analysis. **Conclusions:** Final height deficit occur particularly in younger and prophylactically cranial irradiated patients. Chemotherapy also plays an important role in the process. GH/IGF-1 deficiency is particularly found in irradiated patients.

Key words: growth; growth hormone; IGF-1; acute lymphoblastic leukemia; children; chemotherapy; radiotherapy

INTRODUÇÃO

Embora as neoplasias constituam importante causa de mortalidade infantil, o índice de mortalidade por câncer, na infância, caiu drasticamente nas últimas décadas [1]. O índice de sobrevida da LLA na criança é 75 a 80% nos dias atuais [2,3]. Sabe-se que, aproximadamente, dois terços dos sobreviventes de câncer desenvolverão algum tipo de complicação médica ou deficiência que pode ser diretamente atribuível ao tratamento ao qual foram previamente submetidos [4,5], destacando-se os distúrbios endocrinológicos como a baixa estatura, deficiência do hormônio de crescimento, puberdade precoce, disfunção gonadal, desmineralização óssea e obesidade [6].

Os dados sobre o crescimento de crianças tratadas para LLA são conflitantes. O déficit estatural, durante o tratamento, está bem caracterizado pela maioria dos estudos [7,8,9,10]. Após o término do tratamento, vários estudos têm demonstrado *catch-up* [8, 10]. A longo prazo, os dados são menos consistentes, sendo que tanto estatura final normal [11] como déficit da mesma [10,12,13,14,15], têm sido descritos. Diversos fatores parecem ser responsáveis por essas divergências tais como o tipo de “profilaxia” de acometimento do sistema nervoso central, a dose de radioterapia administrada, o protocolo quimioterápico utilizado, bem como a idade do paciente ao diagnóstico [16,17].

A deficiência do GH e de outros hormônios pode ocorrer vários anos após o tratamento do câncer na infância. Com o aumento da sobrevida dos pacientes, sabe-se que o número de pacientes com deficiência de GH secundária ao tratamento do câncer aumentou significativamente nos últimos anos [18]. Além disso, o reconhecimento dos benefícios do GH, na idade adulta, enfatiza a importância do diagnóstico da deficiência do mesmo nessa população de pacientes [18].

O presente estudo avaliou o crescimento, particularmente a estatura final, e a deficiência da secreção do hormônio de crescimento, aparentemente a principal

complicação endócrina pós-tratamento do câncer, em pacientes que receberam tratamento para a LLA na infância.

PACIENTES E MÉTODOS

No período de janeiro de 1987 a dezembro de 1992, um total de 190 casos de LLA em crianças menores de 15 anos de idade foi diagnosticado em cinco instituições pertencentes ao Grupo Cooperativo Mineiro para Tratamento da Leucemia Aguda (GCMTLA), todas em Belo Horizonte-MG. Dos 190 casos, um total de 94 pacientes participou de estudo previamente realizado pelos autores, no qual 35 haviam atingido a estatura final [10]. Em 2007, todos os 94 pacientes foram convidados a participar da presente pesquisa, porque, provavelmente, vários outros já teriam atingido estatura final. Preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo 40 pacientes (Grupo I).

Outro grupo de pacientes foi composto por crianças tratadas para LLA no Hospital Araújo Jorge em Goiânia. Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa durante consulta ambulatorial, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2009, desde que estivessem, há 3 anos ou mais, fora de tratamento. Um total de 35 pacientes concordou em participar da pesquisa (Grupo II).

Os critérios de inclusão para participar do estudo foram: (1) diagnóstico confirmado de LLA, exceto o subtipo morfológico L3 da classificação do grupo franco-americano-britânico [19], (2) crianças em remissão na consulta cujo período total de tratamento, incluindo eventual recidiva, não ultrapassasse o máximo de 5 anos; (3) ter atingido a estatura final. Os critérios de exclusão foram: (1) meninas com idade superior a 10 anos e meninos com idade superior a 12 anos na época do diagnóstico, dado o risco potencial de já terem ingressado na puberdade quando do diagnóstico ou logo após o mesmo; (2) crianças com infiltração inicial do SNC, por requererem irradiação cranioespinhal, (3) crianças submetidas à radioterapia cranioespinhal para tratar recidiva no SNC; (4) pacientes em uso ou previamente submetidos à terapia

hormonal; (5) doença crônica concomitante ou cromossomopatia; (6) ausência de registro da estatura na época do diagnóstico.

Um total de 75 pacientes concordou em participar do estudo (um paciente foi excluído por ter sido submetido a tratamento hormonal prévio). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pacientes ou responsáveis e a pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética das respectivas Instituições que participaram do estudo.

Os esquemas terapêuticos utilizados pelas instituições basearam-se no protocolo do grupo cooperativo alemão Berlin-Frankfurt-München – BFM-83 [20], o qual, por vezes, sofreu algumas modificações e, por isso, denominado BFM-83 modificado. Os detalhes dos esquemas utilizados encontram-se descritos em estudo anterior [10].

Os dados de peso e estatura foram coletados ao diagnóstico, quando de consultas e, também, por ocasião da realização dos exames laboratoriais. Para aferição da estatura foi utilizada a régua antropométrica, em crianças menores de 2 anos e a régua acoplada à balança ou estadiômetro em crianças maiores ou adultos. Para aferição do peso, foi utilizada balança Fillizzola®.

A estatura alvo foi calculada em 41 pacientes através da seguinte fórmula: (estatura do pai + estatura da mãe)/2 \pm 6,5 cm (masculino/feminino) [21].

Todos os dados antropométricos foram convertidos em escore de desvio-padrão (*z standard deviation score*). Foi calculada a diferença entre o escore *z* ao diagnóstico e, no final do crescimento, para as variáveis estatura (Δ HAZ) e IMC (Δ IMCZ). O cálculo do escore *Z* foi realizado pelo programa Epi Info versão 3.3.2 do Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta GA, baseado nas curvas CDC 2000 [22].

A estatura final foi considerada como aquela atingida aos 18 anos de idade, independentemente do gênero (n=50). Para os pacientes com idade inferior a 18 anos, quando da última avaliação, a estatura foi considerada como final quando apresentou um aumento \leq 1 cm no transcurso de um ano (n=25) [23].

Exames laboratoriais (n=27)

Dos 75 pacientes que haviam atingido a estatura final, 27 realizaram exames hormonais: 18 realizaram teste de tolerância à insulina e os 11 restantes se recusaram a ser submetidos ao ITT, sendo, então, colhida amostra única para determinação do IGF-1, cortisol, T4 livre e testosterona ou estradiol. Em dois pacientes com idade na época do exame laboratorial abaixo de 18 anos, realizou-se, adicionalmente, o teste da clonidina, num segundo momento. Dos 48 pacientes não submetidos aos exames laboratoriais, nove não realizaram o exame por morarem distante da capital, nove se recusaram a realizar o mesmo (não concordaram em assinar o TCLE no que se referia ao teste ITT), sete pacientes desistiram de realizar o exame, após terem aceitado inicialmente fazê-lo, e um paciente tinha crises convulsivas e foi excluído pelos pesquisadores. Para 22 pacientes, não se conseguiu contato adicional para a realização do exame.

ITT (n=18): Após jejum de 8 horas e repouso de 30 minutos, as amostras de sangue para a dosagem de GH e glicemia foram coletadas nos tempos 0, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos, e as dosagens de cortisol nos tempos 0, 30 e 45 minutos. No tempo zero, foi feita a administração endovenosa de insulina regular (Novolin R®), na dose de 0,1U/kg de peso. Cinco pacientes não apresentaram hipoglicemia aos 30 minutos do teste; uma segunda dose de insulina (0,05U/Kg de peso) foi administrada. Durante o teste, os pacientes foram monitorizados quanto à ocorrência de sinais e sintomas de hipoglicemia, tendo-se à disposição solução de glicose a 10%, a qual foi sistematicamente injetada por via endovenosa naqueles pacientes que apresentaram desconforto clinicamente evidente, secundário à hipoglicemia. A glicemia foi também avaliada durante a realização do teste por meio de fita específica para dosagem de glicose pelo glicosímetro *Accu-Check®*.

Outros hormônios: Realizou-se a dosagem sérica basal dos seguintes hormônios: IGF-1 (n=27), cortisol (n=26; VR: 1) cortisol basal = 6,20 – 19,40 mcg/dl e 2) Pós ITT: incremento de 60% em relação ao cortisol basal ou acima de 18 mcg/dl), T4 livre (n=23; VR =0,70 – 1,80 ng/dl) e testosterona (n=12; VR=240 – 816 ng/dl) ou estradiol (n=13; VR = 1) fase folicular: 12,5 a 166,0 pg/ml; 2) fase luteínica:

43,8 a 211,0 pg/ml e 3) fase ovulatória: 85,8 a 498,0 pg/ml). nos pacientes do gênero masculino e feminino, respectivamente.

Todos os exames foram feitos no Laboratório Labrede, em Belo Horizonte. Para o GH, todas as amostras foram dosadas em duplicata e o resultado de cada exame foi expresso pela média das duas determinações. O ensaio utilizado para dosagem de GH e IGF-1 foi a quimioluminescência (*Immulite 2000 hGH* e *Immulite 2000 IGF-1*, respectivamente). O método utilizado para dosagem de cortisol, T4 livre, estradiol e testosterona foi a eletroquimioluminescência; para a dosagem da glicemia, o método enzimático colorimétrico.

Os pacientes foram estratificados em dois grupos de acordo com o resultado do teste de estímulo e nível sérico de IGF-1: pacientes **com** ou **sem** deficiência hormonal do eixo GH/IGF-1. O ponto de corte para definir a deficiência de GH foi pico pós-ITT inferior a 6 ng/mL, conforme recomendado pelo *Guideline* de 2007 da *Growth Hormone Research Society* para pacientes no período de transição (pacientes em fase final da puberdade até por volta dos 25 anos de idade). O ponto de corte utilizado para deficiência de IGF-1 foi nível sérico abaixo de -2 SDS da média [24]. Pacientes foram considerados deficientes no eixo GH/IGF-1 caso o pico de GH fosse inferior a 6 ng/mL pós-ITT e/ou a dosagem de IGF-1 fosse abaixo de -2 SDS para idade e gênero.

Análise Estatística

Os valores do score z para a estatura e IMC ao diagnóstico de cada criança foram subtraídos dos respectivos valores por ocasião da aferição da estatura final (Δ HAZ e Δ IMC; variáveis de resposta ou “dependentes”). O teste t pareado foi utilizado para comparar as médias de Δ HAZ e Δ IMCZ de pacientes com a população-referência ($\Delta=0$). Para comparar as médias de grupos diferentes, utilizou-se o teste t não-pareado. Análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a influência simultânea das variáveis “explicativas” sobre Δ HAZ e Δ IMCZ. Na análise univariada, $P \leq 0,05$ para o erro alfa foi considerado estatisticamente significativo; na análise multivariada, variáveis com valor de $P \leq 0,1$ foram mantidas no modelo final. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características epidemiológicas dos 75 pacientes. Observa-se maior número de pacientes do gênero feminino em relação ao gênero masculino, a maioria tinha mais de 4 anos na época do diagnóstico e foram submetidos a quimioterapia associada à radioterapia, sendo a dose de 18 Gy a mais utilizada. O número de pacientes das duas instituições foi semelhante. A média de idade, por ocasião da estatura final, foi de 19,8 anos (extremos de 13,4 e 28,1 anos), e o tempo médio de seguimento foi de 13,7 anos (7,0 a 20,7anos).

Dados antropométricos e fatores associados ao crescimento a longo prazo (75 pacientes)

Na época do diagnóstico, o escore z médio da estatura foi $-0,12 (\pm 1,13 \text{ DP})$ e o do IMC $-0,22 (\pm 1,26 \text{ DP})$, não diferindo significativamente da população de referência. Contudo, a estatura final dos 75 pacientes estava significativamente abaixo da população de referência ($\Delta \text{HAZ} = -0,61, P < 0,001$). Como apresentado na figura 1, a diferença média dos escores z na época do diagnóstico e na estatura final não foi significativa em relação ao gênero ($P = 0,76$), porém essa diferença foi significativa quando o diagnóstico foi realizado antes ou após 4 anos de idade ($P = 0,001$) e o tratamento instituído incluía ou não a radioterapia ($P = 0,008$).

A tabela 2 mostra que dos 75 pacientes avaliados, 59 (79%) apresentaram decréscimo do escore z entre o diagnóstico e a estatura final, o qual variou entre 0 e 2,0 desvio padrão. Observou-se que o decréscimo foi mais frequente nos pacientes submetidos à radioterapia. Dos cinco pacientes com perda maior de 2 desvio padrão, todos haviam sido irradiados.

A análise de regressão linear múltipla mostrou associação das variáveis idade ao diagnóstico ≤ 4 anos e protocolo contendo radioterapia com o déficit da estatura final ($P = 0,001$ e $P = 0,011$, respectivamente). Quando introduzido neste modelo final, o

local de tratamento da LLA (Belo Horizonte *versus* Goiânia, ou seja, Grupo I *versus* II, respectivamente) não acrescentou valor estatístico significativo ao mesmo ($P=0,22$). Esta análise foi necessária porque a frequência de irradiação craniana havia sido maior no Grupo II do que no grupo I ($P=0,001$), o que não ocorreu com os grupos etários acima ou abaixo de 4 anos ao diagnóstico ($P=1,0$).

Os pacientes submetidos à radioterapia apresentaram menor relação entre a estatura final e a estatura-alvo, tomando como referência o valor esperado (100%): 97,5% ($P=0,014$). Já os pacientes, submetidos apenas à quimioterapia, apresentaram o valor de 100,9% ($P=0,22$).

Nos 75 pacientes, o SDS da Δ IMCZ foi de 0,28 não diferindo da população de referência ($P=0,071$). No gênero feminino e nos pacientes submetidos à quimioterapia isoladamente a Δ IMCZ estava acima da população de referência ($P=0,012$ e $P=0,003$, respectivamente). A comparação dos escores z médios da Δ IMC das categorias analisadas está referida na tabela 3. Na análise de regressão linear múltipla, apenas a variável protocolo contendo quimioterapia isoladamente, mostrou-se associada ao aumento do IMC ($P=0,008$).

Exames Hormonais (n=27)

O grupo de pacientes submetidos aos exames laboratoriais ($n=27$) não diferia do não submetido ($n=48$) aos mesmos, de acordo com a Δ HAZ ($P=0,34$), Δ IMCZ ($P=0,89$) e porcentagem da estatura-alvo atingida ($P=0,09$). Foi observada associação entre realização de exame hormonal e o tempo de seguimento ($P<0,0001$), ou seja, os pacientes que aceitaram realizar os exames de laboratório foram aqueles com maior tempo de seguimento e, também, mais velhos que os não-submetidos ($P<0,0001$).

Deficiência Hormonal

A figura 2 apresenta o pico máximo de resposta do GH ao ITT em cada um dos 18 pacientes. Observa-se que os pacientes 1, 2 e 3 não apresentaram resposta adequada ao ITT.

Cinco pacientes apresentaram alteração no eixo GH/IGF-1 (tabela 4). Dois pacientes (1F e 5F), não submetidos ao ITT, apresentaram dosagem de IGF1 abaixo de 2 SDS. Dos três pacientes submetidos ao ITT, dois não responderam ao teste (2F e 3M) e um apresentou resposta parcial ao mesmo e dosagem de IGF1 abaixo de 2 SDS (4F).

Os níveis séricos de T4 livre estavam dentro da normalidade. O cortisol plasmático basal estava baixo (5,4 mcg/dL, valor de referência, 6,2-19,4) em um paciente. Uma paciente apresentou nível de estrógeno de 35,9 pg/mL, abaixo do valor de referência para a fase ovulatória por ela declarada (85,8-498,0 pg/mL). A testosterona estava baixa (31 ng/dL, VR=240-816 ng/dL) em um paciente. Ele havia sido submetido à irradiação testicular devido à recidiva local durante o tratamento.

Dados antropométricos e fatores associados ao crescimento a longo prazo dos 27 pacientes submetidos aos exames hormonais

A análise univariada das médias de Δ HAZ nos pacientes submetidos aos exames em relação às variáveis “explicativas” encontra-se expressa na tabela 5. A diferença do HAZ entre diagnóstico e estatura final foi significativa quando comparou-se o grupo de pacientes com deficiência hormonal com os pacientes sem deficiência. Porém, não foi significativa em relação ao gênero, idade ao diagnóstico e protocolo terapêutico utilizado. Na análise de regressão linear múltipla, no modelo final, apenas a variável deficiência hormonal foi significativa, sendo considerada fator de risco para o déficit de crescimento ($P=0,008$).

Ao avaliar o grupo de pacientes com deficiência hormonal ($n=5$), observou-se que os mesmos apresentavam uma Δ HAZ significativamente abaixo da população de referência ($P=0,002$), o mesmo não ocorrendo no grupo de pacientes sem deficiência hormonal ($n=22$; $P=0,39$). Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em relação ao IMC ($P=0,36$).

Os pacientes, com deficiência hormonal, apresentaram déficit na estatura final significativamente maior quando comparados com os pacientes sem deficiência

hormonal ($\Delta\text{HAZ} = -1,79$ e $-0,18$, respectivamente; $P=0,001$). Em relação à estatura-alvo, observou-se que os pacientes, com deficiência hormonal, apresentaram déficit estatural significativamente maior que os pacientes sem deficiência hormonal (% da estatura-alvo = 95,1% e 99,7% respectivamente, $P=0,014$).

DISCUSSÃO

A estatura final, após um tempo médio de seguimento de 13,7 anos, mostrou-se significativamente comprometida nas crianças que receberam tratamento antes dos anos 4 anos de idade, o que também foi observado por outros autores [9,10,12,25]. As crianças mais jovens parecem apresentar maior sensibilidade do eixo hipotálamo-hipofisário ao dano provocado pela irradiação. Além disso, esse dano estaria ocorrendo numa fase em que a velocidade de crescimento é maior, quando comparada com a de crianças com mais de 4 anos.

O comprometimento da estatura final ocorreu de forma semelhante nos gêneros masculino e feminino, o que também foi observado por outros estudos [9,10], embora outros tenham demonstrado maior comprometimento no gênero feminino [7,12,14,25 26].

Não existe, na literatura, um consenso sobre o efeito da radioterapia e quimioterapia sobre a estatura final.

No estudo de Sklar et al. [12], no qual um grupo de pacientes foi submetido à radioterapia (18 ou 24 Gy) e outro não, encontrou-se comprometimento da estatura final nos três grupos de pacientes, sendo mais acentuado no grupo submetido a 24 Gy. Já no estudo de Bongers et al. [13], o comprometimento da estatura ocorreu de forma semelhante nos pacientes irradiados com 18 ou 24 Gy.

No presente estudo, o número de pacientes submetidos a 24 Gy de radioterapia foi muito pequeno ($n=3$), se comparado com o número de pacientes submetidos a 18 Gy ($n=39$), o que não permite comparações estatísticas válidas entre os dois regimes. O fato da maioria dos pacientes ter sido submetida a 18 Gy de radioterapia, aliado ao

maior comprometimento da estatura final nos pacientes irradiados em relação aos não-irradiados, confirma a hipótese de que mesmo doses mais baixas de radioterapia podem afetar o crescimento final. O efeito da radioterapia também parece fortalecido, neste estudo, pelo achado de que todos os pacientes com Δ HAZ acima de -2 SDS (n=5) tinham recebido radioterapia, na dose de 24 Gy (n=2), ou 18 Gy (n=3).

O déficit da estatura final com doses mais baixas de radioterapia (12, 12,5 Gy) foi observado por Paulino et al. [15]. Dos 75 pacientes por nós analisados, apenas uma paciente havia recebido 12 Gy de radioterapia. Ela apresentou importante déficit estatural e alteração do eixo GH/IGF-1 (paciente nº 4, tabela 4).

Os estudos têm mostrado que, quanto maior a dose de irradiação, maior a incidência e menor o tempo compreendido entre o tratamento e o desenvolvimento da deficiência de GH [27,28]. Assim, após a utilização de doses relativamente baixas de radioterapia, como as utilizadas nesta pesquisa, a deficiência, laboratorialmente constatável, de GH pode tornar-se evidente somente após vários anos da suspensão do tratamento.

Existem controvérsias sobre o efeito da quimioterapia a longo prazo. A discrepância observada em relação à perda na estatura ao se comparar o crescimento de grupos de crianças tratadas com o mesmo esquema de radioterapia, mas com quimioterapia de intensidades diferentes [29] constitui forte evidência do seu efeito. Embora no presente estudo os protocolos quimioterápicos, relativamente intensos, fossem muito semelhantes, não sendo adequado compará-los, observou-se déficit significativo da estatura no grupo de pacientes submetidos à quimioterapia isoladamente, apesar desse déficit ser mais intenso nos pacientes irradiados, de acordo com outros estudos [10,14].

Davies et al. [30] observaram déficit estatural semelhante em pacientes tratados com 18 ou 24 Gy de radioterapia (sem irradiação espinhal) o que parece decorrer da redução da estatura sentada, por provável ação da quimioterapia sobre as placas de crescimento epifisário da coluna vertebral. Além de sua ação sobre as placas de crescimento, a quimioterapia parece agir também no sistema GH/IGF-1 [27].

A radioterapia espinhal constitui, sabidamente, fator de risco importante para o déficit de crescimento [31]. No entanto, no presente estudo, assim como na maioria daqueles aqui analisados, as crianças não foram submetidas a tal tratamento. O efeito da irradiação sobre o crescimento parece, então, decorrer de sua ação direta sobre a região hipotálamo-hipofisária, com conseqüente deficiência de GH [32,28,,333]. Alguns autores acreditam que a lesão primária ocorreria a nível hipotalâmico [34,35], enquanto outros estudos sugerem que a hipófise seria o sítio predominante do dano causado pela irradiação [36,37].

A puberdade precoce, particularmente no gênero feminino [26,38,39], constitui outro fator de risco para o déficit da estatura. Na presente pesquisa, entretanto, por ser retrospectivo o seguimento clínico, este dado não pôde ser obtido na maioria das pacientes.

Os pacientes com alteração do eixo GH/IGF-1 apresentaram comprometimento significativo da estatura final e da estatura alvo. A irradiação craniana e a dose da mesma parecem ter importante papel nesse processo. Observou-se que 4 dos 5 pacientes haviam sido submetidos à radioterapia, sendo que o maior comprometimento da estatura (Δ HAZ de -2,54 -2,01) foi observado nos pacientes submetidos a uma maior dose de radioterapia (24 Gy). No entanto, doses mais baixas de radioterapia também foram responsáveis por deficiência do eixo (18 e 12 Gy). Um paciente submetido à quimioterapia isoladamente apresentou deficiência do eixo GH/IGF-1, achado esse também relatado no estudo de Haady et al. [40].

Papadia et al. [41] e Shalet et al. [42] observaram discrepância entre os resultados dos testes de estímulo e a velocidade de crescimento em pacientes com média de idade de 14,1 anos e 9,5 anos, respectivamente. Apesar da evidência bioquímica da deficiência de GH, os pacientes apresentavam velocidade de crescimento e atividade de somatomedina (IGF-1) normais, alguns anos após o tratamento. A literatura atribui tais achados ao fato de que nos pacientes irradiados a secreção relativamente baixa do GH poderia ser suficiente para o crescimento pré-puberal, mas não para o crescimento puberal [43], ou que a ocorrência da puberdade

precoce poderia mascarar a deficiência do GH às custas da secreção inapropriada dos esteróides sexuais [27].

A deficiência na secreção do GH em pacientes que já atingiram a estatura final vem sendo relatada em vários estudos [44,45,46]. No estudo realizado por Birkebæk et al. [44], observou-se que dos 11 (36,6%) pacientes que apresentaram deficiência do GH, a maioria (n=9) havia sido submetida à radioterapia (24Gy). Jarfelt et al. [45] encontraram deficiência do GH (47%) apenas no grupo de pacientes irradiados (maioria submetida a 24 Gy e, menor número, a 18 Gy). A maior frequência de deficiência do GH nesses dois estudos, quando comparados com o nosso (18,7%) deve-se provavelmente à maior dose de radioterapia utilizada.

Observou-se discrepância entre o nível de IGF-1 e o pico de GH em dois pacientes desta pesquisa, que apresentaram níveis normais de IGF-1 e pico de GH < 6 ng/dL. Nos demais pacientes submetidos aos dois exames (n=16), observou-se concordância na interpretação dos dois exames. No estudo de Adan et al. [47] observou-se correlação positiva entre o pico de GH e nível de IGF-1 em pacientes tratados para câncer na infância, com média de idade de 15,7 anos, o que não foi observado no estudo de Jarfelt et al. [45], já citado anteriormente.

A obesidade vem sendo descrita como outra complicação frequente do tratamento da LLA [26,48,49]. O maior ganho de peso durante o tratamento parece decorrer de efeito da quimioterapia, como a inibição da oxidação de gordura pelos corticosteroides [50]. Os pacientes, por nós analisados, não apresentaram ganho de peso significativo entre o diagnóstico e a estatura final. Observou-se que o grupo de pacientes submetidos apenas à quimioterapia apresentou um incremento do IMC significativamente maior do que aqueles submetidos à irradiação. A quimioterapia também foi considerada fator de risco para o ganho de peso no estudo realizado por Van Dongen-Melman et al. [51]. Birkebæk et al. [44] observaram aumento do IMC, por ocasião da estatura final, de forma semelhante nos pacientes irradiados e não irradiados. Outro estudo relatou obesidade em 38% dos pacientes, a qual não estava associada ao gênero, idade ao diagnóstico ou protocolo terapêutico utilizado [26]. A radioterapia foi considerada fator de risco para obesidade por outros autores [49,52].

Pesquisa realizada por Papadia et al. [53] avaliou 27 sobreviventes de LLA e comparou-os com 17 controles. Não foi observado aumento do IMC após um tempo médio de acompanhamento de 8,6 anos. Esse estudo, como o nosso, avaliou crianças brasileiras. Os autores sugerem que, diferentemente dos outros estudos realizados em países desenvolvidos, as crianças por eles avaliadas pertencem a uma população de baixo poder aquisitivo, submetida a uma dieta pobre em gordura, o que poderia explicar o resultado do estudo.

A obesidade pós-tratamento do câncer parece, portanto, estar associada a diversos outros fatores, além da quimioterapia e radioterapia, tais como, hábito alimentar, gênero, atividade física, atitudes psicossociais e a própria deficiência do GH [47,49,51,52].

As principais limitações do presente estudo são: i) estudo retrospectivo no que se refere ao acompanhamento clínico, o que não permitiu que se fizessem determinações seriadas do eixo GH/IGF-1 para verificar se havia ocorrido déficit hormonal em momentos críticos do estirão puberal; ii) proporção relativamente pequena de pacientes que se submeteram ao teste ITT, padrão-ouro para se verificar o déficit de GH. Conforme mencionado na seção de pacientes, foram variados os motivos para tal; iii) número pequeno de pacientes que havia sido submetido a doses mais elevadas (24 Gy) de irradiação craniana “profilática”, o que se explica porque a maioria dos pacientes foi tratada numa época em que já havia consenso sobre a eficácia terapêutica de doses mais baixas de irradiação, com, seguramente, menor incidência de efeitos colaterais, como supressão da medula óssea, infecções, danos à córtex cerebral, entre outros.

Concluindo, o presente estudo verificou que a radioterapia e a idade ao diagnóstico inferior ou igual a 4 anos constituem importantes fatores de risco para o déficit de crescimento em crianças tratadas para LLA. A estatura final ficou comprometida tanto nas crianças submetidas à radioterapia como naquelas não submetidas a essa modalidade terapêutica, embora tenha sido mais intensa nas primeiras. A deficiência no eixo GH/IGF-1 foi observada, majoritariamente, em

pacientes submetidos à radioterapia e parece ser o mecanismo principal subjacente ao déficit estatural, sendo o único fator independente associado ao déficit de estatura final na análise multivariada do subgrupo de pacientes que se submeteram aos exames hormonais. O acompanhamento, a médio e longo prazo deste pacientes, é fundamental visto que muitas das complicações advindas do tratamento somente serão detectadas alguns anos após o término do tratamento ou apenas na idade adulta.

REFERÊNCIAS

1. Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet* 1995;345:143-148.
2. Sklar C. Paying the price for cure-treating cancer survivors with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4441-4443.
3. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:655-674.
4. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007;119:554-568.
5. Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:211-231.
6. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002;16:225-243.
7. Cicognani A, Cacciari E, Vecchi V, et al. Differential effects of 18- and 24-Gy cranial irradiation on growth rate and growth hormone release in children with prolonged survival after acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1988;142:1199-1202.

8. Clayton PE, Shalet SM, Morris-Jones PH, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1988;1:460-462.
9. 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;21:2953-2960.
10. Vilela MI, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:86-92.
11. Holm K, Nysom K, Hertz H, Müller J. Normal final height after treatment for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *Acta Paediatr* 1994;83:1287-1290.
12. Sklar C, Mertens A, Walter A, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59-64.
13. Bongers ME, Francken AB, Rouwé C, et al. Reduction of adult height in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after prophylactic cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:139-143.
14. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007;150:370-375.
15. Paulino AC, Jhaveri P, Dreyer Z, et al. Height impairment after lower dose cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010 [Epub ahead of print, DOI 10.1002/pbc.22781].
16. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics* 2009;123:906-915.
17. Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:509-516.

18. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:88-99.
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-458.
20. Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, Henze G, Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus* 1987;30:139-146.
21. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970;45:755-762.
22. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000:1-27.
23. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996;64:650-658.
24. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
25. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:546-552.
26. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM. Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr Suppl* 1995;411:45-50.

27. Sklar CA. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Genetics and Hormones* 2001;17:37-42.
28. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;118:226-228.
29. Mohnike K, Dörffel W, Timme J, et al. Final height and puberty in 40 patients after antileukaemic treatment during childhood. *Eur J Pediatr* 1997;156:272-276.
30. Davies HA, Didcock E, Didi M, et al. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;70:472-475.
31. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:489-503.
32. Brämshwig JH, Wegele M, von Lengerke HJ, et al. The effect of the number of fractions of cranial irradiation on growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:296-302.
33. Melin AE, Adan L, Leverger G, et al. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr* 1998;157:703-707.
34. Loureiro RA, Vaisman M. Redução Progresssiva dos Hormônios Adeno-Hipofisários Após Radioterapia em Adultos. *Radiol Bras* 2004;37:365-369.
35. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2794-2803.

36. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1666-1672.
37. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:88-99.
38. Moëll C, Marky I, Hovi L, et al. Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:375-379.
39. Cicognani A, Cacciari E, Rosito P, et al. Longitudinal growth and final height in long-term survivors of childhood leukaemia. *Eur J Pediatr* 1994;153:726-730.
40. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:258-261.
41. Papadia C, Naves LA, Motta LD, et al. Growth hormone provocation tests and their prediction in the growth of children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Minerva Endocrinol* 2006;31:211-218.
42. Shalet SM, Price DA, Beardwell CG, et al. Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. *J Pediatr* 1979;94:719-722.
43. Argüelles B, Barrios V, Buño M, 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. *Eur J Endocrinol* 2000;143:243-250.
44. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1998;79:161-164.
45. 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;42:582-588.

46. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;107:1303-1312.
47. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245-5251.
48. Robison LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104:2557-2564.
49. 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;26:4639-4645.
50. Vaisman N, Stallings VA, Chan H, et al. Effect of chemotherapy on the energy and protein metabolism of children near the end of treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 1993;679-684.
51. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hählen K, et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995;38:86-90.
52. 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. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:91-95.
53. Papadia C, Naves LA, Costa SS, Vaz JA, Domingues L, Casulari LA. 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. *Horm Res*.2007;68(4):164-170.

Tabela 1. Características epidemiológicas dos 75 pacientes tratados para LLA na infância

Variável	Categoria	Nº de pacientes (%)
Gênero	Masculino	34 (45,3)
	Feminino	41 (54,7)
Idade ao diagnóstico	≤ 4 anos	19 (25,3)
	>4anos	56 (74,7)
Esquema terapêutico	Radioterapia e quimioterapia	42 (56)
	Quimioterapia isoladamente	33 (44)
Dose de radioterapia	12 Gy	1 (2,4)
	18 Gy	38 (90,5)
	24Gy	3 (7,1)
Local de tratamento da leucemia	Belo Horizonte (Grupo I)	40 (53)
	Goiânia (Grupo II)	35 (47%)

Tabela 2. Intensidade do decréscimo relativo da estatura final em relação à do diagnóstico para os 59 pacientes que sofreram alguma perda estatural e esquema terapêutico utilizado

Perda na estatura (DP)	Número de pacientes		
	Total	Segundo o esquema terapêutico Quimioterapia + Radioterapia	Quimioterapia isoladamente
0,0 - 1,0	35 (59,3%)	23 (65,7%)	12 (34,3%)
1,0 - 2,0	19 (32,2%)	14 (74%)	5 (26%)
> 2,0	5 (8,5%)	5 (100%)	0

Tabela 3. Valores dos escores z médios da Δ IMC (n=75) para as categorias analisadas

Categoria	ΔIMC	P
Masculino (n=34)	-0,02	0,07
Feminino (n=41)	0,53	
\leq 4 anos (n=19)	0,09	0,48
>4 anos (n=56)	0,34	
Sem radioterapia (n=33)	0,73	0,008
Com radioterapia (n=42)	-0,07	

Tabela 4. Pacientes com alteração no eixo GH/IGF-1

Paciente/ Gênero	Idade ao exame (anos)	Δ HAZ (SDS)	Pico de GH pós- ITT (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)	Dose de radioterapia (Gy)
1/F	19,1	-2,01	NR*	<25	24
2/F	21,5	-1,03	4,4	251	18
3/M	18,7	-2,54	5,4	219	24
4/F	18,3	-1,73	6,8	103	12
5/F	21,3	-1,63	NR	80,1	0

* NR, não realizado

Tabela 5. Valores dos escores z médios da Δ HAZ nos pacientes submetidos aos exames hormonais (n=27), em análise univariada

Categoria	ΔHAZ	P
Masculino (n=11)	-0,52	0,88
Feminino (n=16)	-0,45	
\leq 4 anos (n=7)	-1,22	0,034
$>$ 4 anos (n=20)	-0,22	
Sem radioterapia (n=15)	-0,20	0,15
Com radioterapia (n=12)	-0,82	
Com deficiência do eixo GH/IGF-1 (n=5)	-1,79	0,001
Sem deficiência do eixo GH/IGF-1 (n=22)	-0,18	

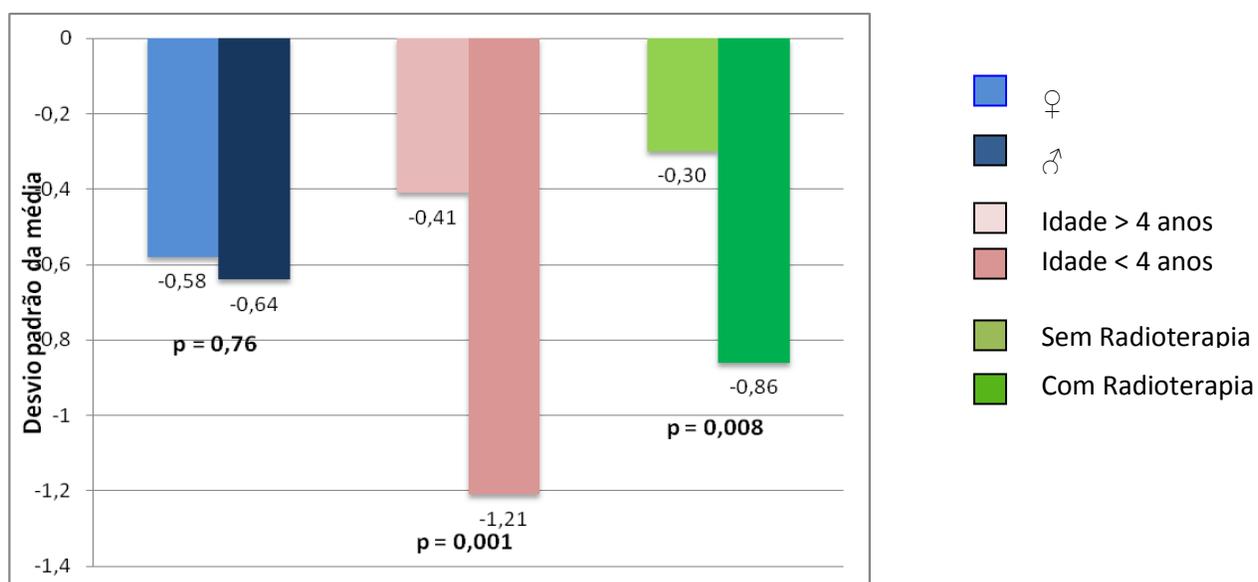


Figura 1. Diferenças médias dos escores z (Δ HAZ) entre o diagnóstico e por ocasião da estatura final, estratificadas segundo o gênero, idade ao diagnóstico da LLA inferior ou superior a 4, e realização ou não de radioterapia craniana.

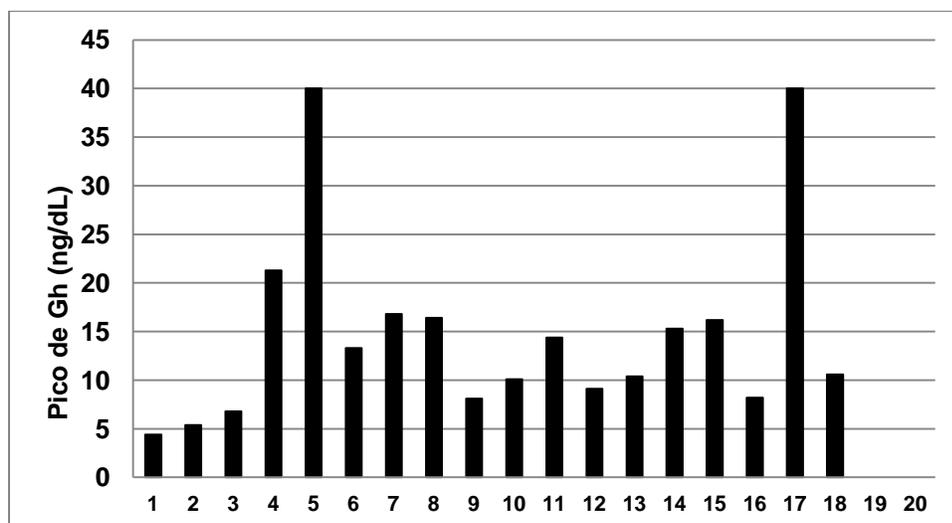


Figura 2. Pico máximo do hormônio de crescimento durante o teste de tolerância à insulina (ITT) em 18 pacientes

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo pôde acompanhar um número expressivo de pacientes com estatura final, ficando evidente, pelos resultados, que o tratamento da LLA pode levar déficit da mesma. O estudo mostrou que, mesmo dose mais baixa de radioterapia (18 Gy) que foi utilizada pela maioria dos pacientes da pesquisa, leva a comprometimento da estatura final. Demonstrou-se, igualmente, que a quimioterapia deve ser considerada fator de risco para o déficit estatural. O maior comprometimento do crescimento nas crianças diagnosticadas antes dos 4 anos de idade e naquelas submetidas à radioterapia indicam a necessidade de que lhes seja dispensada atenção especial, particularmente no que se refere à radioterapia, tendo em vista a já demonstrada maior suscetibilidade da região hipotálamo-hipofisária aos efeitos deletérios da radioterapia nas crianças mais jovens.

A deficiência do eixo GH/IGF1 foi observada particularmente em pacientes submetidos à radioterapia. Foi encontrada concordância entre o déficit hormonal e o déficit estatural e, também, com a estatura-alvo, sendo observado maior comprometimento desta naqueles com deficiência hormonal.

Não foi observado aumento do IMC nos pacientes da presente pesquisa quando comparados com a população de referência. Outras deficiências hormonais são raras.

Acredita-se que o uso restrito da radioterapia aos casos que forem mais suscetíveis à recidiva leucêmica no SNC e o desenvolvimento de terapias mais intensivas que diminuam a incidência da neuroleucemia constituam estratégias importantes na prevenção das recidivas leucêmicas e, ao mesmo tempo, das sequelas do tratamento. É fundamental o acompanhamento desses pacientes por profissionais, através de consultas clínicas periódicas, com intuito de garantir a prevenção, e/ou o tratamento das sequelas. Atenção especial deverá ser dada àqueles em fase de transição, ou seja, os que se encontram no final da puberdade e início da idade adulta, os quais, muitas vezes, não se encontram sob acompanhamento médico.

É importante que o crescimento de todas as crianças com LLA seja rotineiramente monitorado em todas as consultas, quer durante o tratamento ou após

sua suspensão, devendo ser documentado por meio de curvas de crescimento, a fim de que eventuais mudanças no padrão apresentado possam ser detectadas precocemente. Além da estatura, o peso e o desenvolvimento dos caracteres sexuais também devem ser cuidadosamente acompanhados, com a finalidade de detectar outras complicações, tais como obesidade e puberdade precoce, as quais podem mascarar o déficit de crescimento.

A dosagem de GH ficaria reservada para os pacientes pré-púberes que, claramente, não estiverem apresentando velocidade de crescimento adequada e, rotineiramente, para aqueles no início da puberdade. Todas as crianças com LLA, bem como quaisquer outras que manifestem qualquer sinal de puberdade precoce, devem ser acompanhadas por um especialista, submetidas ao teste de estímulo pelo análogo do GnRH e ter seus hormônios sexuais séricos dosados (Melin et al., 1998; Adan et al., 2000)¹.

Duas questões principais têm sido levantadas em relação ao uso de GH nos sobreviventes de LLA que apresentam comprometimento do crescimento linear: **a.** estaria aumentado o risco de recorrência do câncer primário pela administração exógena do GH? **b.** haveria maior risco de desenvolvimento de nova doença maligna?

No estudo de Ergun-Longmire et al. (2006)², foram avaliados, retrospectivamente, 14.108 sobreviventes do *Childhood Cancer Study* após 5 anos de acompanhamento; foram identificados 361 pacientes tratados com GH. Os autores observaram um pequeno aumento do risco de desenvolver uma segunda neoplasia nos

¹ Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr.* 1998 Sep;157(9):703-7.

Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, Zucker JM, Kalifa C, Brauner R. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jan;34(1):14-9.

² Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3494-8.

sobreviventes do câncer tratados com o GH, quando comparados com os não-tratados, sendo que este risco parece diminuir com o aumento do tempo de seguimento. Nenhuma segunda neoplasia foi observada, entretanto, nos sobreviventes de LLA tratados com GH.

Banerjee & Clayton (2007)³, em artigo de revisão sobre o risco de recorrência ou de segunda neoplasia nos sobreviventes do câncer na infância, tratados com GH, concluíram que tanto nos trabalhos realizados com grande coorte de crianças, como aqueles com menor coorte de adultos, o uso do GH não estaria associado ao aumento da incidência de ocorrência ou da recorrência de tumor. No entanto, a possibilidade de ocorrência de uma segunda neoplasia nos sobreviventes do câncer parece aumentada, havendo necessidade de melhor avaliação pelos programas de seguimento desses pacientes. Cabe ao especialista discutir com o paciente e seus familiares os riscos e benefícios de tal tratamento.

³ Banerjee I, Clayton PE. Growth hormone treatment and cancer risk. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Mar;36(1):247-63.