

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE NUTRIÇÃO

Aline Squeff Merlim

Prevalência de Síndrome Metabólica em Sobreviventes de Leucemia Infantil:
Revisão de Literatura

Porto Alegre

2014

Aline Squeff Merlim

Prevalência de Síndrome Metabólica em Sobreviventes de Leucemia Infantil:
Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dra. Estela Beatriz Behling

Porto Alegre

2014

Aline Squeff Merlim

Prevalência de Síndrome Metabólica em Sobreviventes de Leucemia Infantil:
Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Prevalência de Síndrome Metabólica em Sobreviventes de Leucemia Infantil: Revisão de Literatura”, elaborado por Aline Squeff Merlim, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a Carla Haas Piovesan

Prof^a Dr^a Carolina Guerini

Orientadora – Prof^a Dr^a Estela Beatriz Behling – UFRGS

Dedico este trabalho a todos os guerreiros e
vencedores sobreviventes ao câncer.

AGRADECIMENTOS

À vida, por colocar familiares e amigos tão especiais para percorrermos comigo o meu caminho.

Aos meus pais, Angelo e Rosângela, por serem pessoas tão abençoadas, generosas e iluminadas e por todo apoio e dedicação, me ensinando que quando lutamos por uma causa maior, nenhuma batalha é em vão.

Ao meu irmão, Danilo, por todo cuidado, dedicação e gestos de carinho.

Ao meu amor, Fernando, por seu carinho, companheirismo, dedicação, apoio e sinergismo.

Às minhas amigas-irmãs, Ana Carolina, Bruna, Thaís, Victória e Vittoria, pelo incentivo, compreensão e carinho.

À minha querida amiga e vizinha, Karoline, pelo companheirismo, empenho, esforço e dedicação.

Às minhas futuras colegas de profissão e amigas, Ana Valéria, Jéssica, Marina, Natasha, Roberta e Scheine, que compartilharam comigo momentos de estudo e reflexões.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo ensino de excelência e aos professores do curso de Nutrição, pelas trocas de experiência e por representarem tão bem os louros da nossa profissão. Agradecimento especial à minha querida professora orientadora, Professora Estela Beatriz Behling, por me instigar a ter pensamento crítico e incentivo a ir além do que me é apresentado.

A todos vocês, meus sinceros agradecimentos por cada momento e ensinamento compartilhado!

RESUMO

Nas últimas décadas, com o avanço dos tratamentos antineoplásicos, observou-se um aumento na taxa de sobrevida dos pacientes oncológicos, porém, em decorrência do próprio tratamento, outras células podem sofrer lesões, levando a efeitos tardios. O tratamento oncológico parece ter efeitos diretos no ganho de peso e em outras alterações metabólicas como hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica. Pesquisas realizadas com pacientes sobreviventes à leucemia infantil mostram que os distúrbios endócrinos podem ser decorrentes da utilização dos medicamentos quimioterápicos e da exposição à radioterapia, a qual parece estar envolvida com a alteração na secreção do hormônio do crescimento, causando sua deficiência. Tendo em vista o aumento da sobrevida dos pacientes e, com isso, das alterações metabólicas decorrentes do tratamento antineoplásico, percebe-se a necessidade de ações preventivas e que possam melhorar a qualidade de vida de pacientes submetidos a este tipo de tratamento.

Palavras-chave: Leucemia, Obesidade, Sobreviventes

ABSTRACT

In the past decades, with the advancement of cancer treatments, there was an increase in the survival rate of cancer patients, but due to the treatment itself, other cells may be injured, leading to late effects. The cancer treatment seems to have direct effects on weight gain and other metabolic disorders such as hypertension, dyslipidemia and insulin resistance. Researches conducted with patients surviving leukemia in childhood showed that endocrine disorders may result from the use of chemotherapeutic drugs and exposure to radiation, which appears to be involved with changes in the secretion of growth hormone, causing its disability. Given the increase in survival and, thus, the metabolic changes resulting from antineoplastic treatment, appear to be necessary preventive actions that can improve the quality of life of patients undergoing this kind of treatment.

Keywords: Leukemia, Obesity, Survivors

LISTA DE ABREVIATURAS

LLA- Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA- Leucemia Mieloide Aguda

LMC- Leucemia Mieloide Crônica

CRT- Radioterapia Cranial

SNC- Sistema Nervoso Central

GBTLI-LLA 99- Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia Infantil

GH- *Growth Hormone*

CCSS- *Childhood Cancer Survivor Study*

SM- Síndrome Metabólica

IMC- Índice de Massa Corporal

CC- Circunferência de Cintura

TG- Triglicerídeos

LDL-c- *Low Density Lipoprotein- cholesterol*

HDL-c- *High Density Lipoprotein-cholesterol*

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

Sob- Sobreviventes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama de seleção dos estudos	28
Tabela 1 - Resultados	29

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	11
1.1 CÂNCER INFANTIL	11
1.2 TRATAMENTO.....	12
1.3 EFEITOS TARDIOS	14
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVO	18
REFERÊNCIAS	19
4 ARTIGO DE REVISÃO	23
ANEXO - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA - SP	42

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 CÂNCER INFANTIL

O câncer compreende um amplo grupo de doenças que têm em comum a característica de que, em algum momento, uma célula iniciou um processo de crescimento e proliferação descontrolado (WAITZBERG, 2006). A passagem para este crescimento desregulado chama-se neoplasia e o conjunto de células resultantes – que não seguem a taxa normal de divisão celular do tecido originário nem possui função determinada – é denominado neoplasma ou tumor (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2002).

No Brasil, estima-se que no ano de 2014 ocorrerão cerca de 11.840 novos casos de câncer em crianças e adolescentes até 19 anos. As regiões Sudeste e Nordeste apresentarão os maiores números de novos casos, 5.600 e 2.790, respectivamente, seguidos pela região Sul com 1.350 (INCA, 2014).

Os tipos mais comuns de câncer na infância são: leucemia, linfoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, rabiomiossarcoma, tumor do sistema nervoso central (SNC), retinoblastoma e câncer ósseo (INCA, 2008). Dentre os tipos de câncer, a leucemia é a neoplasia infantil mais comum em menores de quinze anos (LINET *et al.*, 1999) caracterizando-se quando, no diagnóstico, linfoblastos excedem 25% das células nucleadas na medula óssea ocorrendo, assim, a substituição de elementos sanguíneos maduros por células imaturas e pelo acúmulo destes elementos anormais em outros tecidos (SABINO *et al.*, 1981).

A leucemia infantil é subdividida em grandes grupos: formas aguda e crônica e de acordo com a linhagem de células atingidas. A leucemia aguda é caracterizada pelo aumento rápido no número de células imaturas do sangue, impossibilitando a produção de células saudáveis pela medula óssea, e a leucemia crônica caracteriza-se pelo aumento excessivo de células maduras anormais da série branca do sangue. As formas agudas são as mais comuns em crianças e adolescentes, variando a linhagem de glóbulos brancos que elas afetam: linfóides ou mielóides. (MELO, 2013).

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a forma mais comum de câncer na infância e é decorrente do acúmulo de células linfóides na medula óssea em diferentes etapas de maturação, pois, como não há o processo de diferenciação celular, não há proliferação de células maduras e normais (LORENZI, 1999). Entre as crianças de 2 a 5 anos de idade com leucemia, cerca de 70% tem a forma LLA, sendo mais comum naquelas de cor branca e do sexo masculino, já entre adolescentes e adultos jovens sua incidência diminui, correspondendo a 20% (FALCÃO *et al.*, 2002).

No aspirado de medula para diagnóstico, quando há mais de 30% de células blásticas semelhantes ao estágio inicial de diferenciação da linhagem mieloide, caracteriza-se a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), representando 20% das leucemias da infância e até 80% entre adultos (MELO, 2013).

Diferentemente da LMA, a Leucemia Mielóide Crônica (LMC), também caracterizada por proliferação maligna da linhagem mieloide (INCA, 2003), representa aproximadamente 15% de todas as leucemias. A LMC tem incidência de um a dois casos a cada 100 mil habitantes por ano e a idade do diagnóstico é de 55 a 60 anos de idade, com menos de 10% dos casos em menores de 20 anos (TEFFERI *et al.*, 2005).

O tratamento da leucemia consiste em protocolos que determinam a modalidade da terapia a ser utilizada, baseando-se no risco que o paciente apresenta, utilizando-se quimioterapia associada ou não à radioterapia (CRT) (PEDROSA; LINS, 2002).

1.2 TRATAMENTO

O tratamento antineoplásico é prolongado, podendo variar de dois a três anos, e pode ser realizado com o uso de terapias de modalidade combinada, como cirurgia com sessões de quimioterapia e radioterapia e a utilização de multiagentes quimioterápicos agressivos (SKLAR, 2001). Nas últimas décadas, com o avanço

deste tratamento, observou-se um aumento na taxa de sobrevida dos pacientes oncológicos (KUPERMAN *et al.*, 2010).

Atualmente, independentemente dos esquemas terapêuticos a serem seguidos em cada centro de tratamento, os protocolos são constituídos de cinco fases: indução de remissão, consolidação, prevenção de leucemia no sistema nervoso central (SNC), reindução e manutenção (PEDROSA; LINS, 2002). O desenvolvimento de combinações terapêuticas tem aumentado o percentual de cura de pacientes portadores de LLA em mais de 80% (PUI *et al.*, 2008), aumentando a população de sobreviventes e possibilitando a aparição de efeitos tardios ao tratamento.

O Instituto Nacional do Câncer utiliza desde 1982 o protocolo de tratamento desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munique (BMF), que estratifica os pacientes de acordo com o nível de risco para recidiva (SCHRAPPE *et al.*, 2000). O protocolo de tratamento mais utilizado nos grandes centros de tratamento brasileiros, incluindo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, é o Protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Infantil (GBTLI) LLA 99, onde os pacientes, assim como no BMF, são divididos em dois grupos de risco: grupo de baixo risco e grupo de alto risco. Nestes protocolos, há definição de doses de medicamentos a serem administrados para cada grupo de risco, seguindo as diferentes fases do tratamento e período de administração de cada medicamento a ser utilizado (CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).

Dentro das modalidades de tratamento, além das drogas citotóxicas e transplantes, podemos citar também a radioterapia, empregada no tratamento de neoplasias da infância, que pode restringir-se ao crânio, estender-se por todo SNC ou irradiação corporal total (COUTO-SILVA *et al.*, 2005). A radioterapia cranial é utilizada após a combinação de drogas para profilaxia do SNC, pois devido à barreira hematoliquórica, muitas drogas antineoplásicas não conseguem atingir o SNC, permitindo a proliferação de células leucêmicas (SABINO *et al.*, 1981).

Independentemente do protocolo a ser seguido e da combinação terapêutica, o objetivo do tratamento é suprimir o crescimento celular para que a neoplasia seja eliminada, porém isso pode lesar ou interferir no correto funcionamento de outras células e ou órgãos, desencadeando efeitos colaterais e ou efeitos tardios ao

tratamento, pois, muitas vezes, este é irrestrito à célula afetada (NESS; GURNEY, 2007).

Pelo fato de não ser restrito apenas às células cancerosas, o tratamento oncológico com drogas quimioterápicas resulta em diversos efeitos colaterais principalmente no trato gastrointestinal provocando náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, xerostomia e mucosite, fatores que podem levar a perda de peso (GRANT; KRAVITS, 2000). Em contrapartida, o tratamento baseado no uso de corticoides pode ter efeitos colaterais que contribuam para o aumento de apetite e retenção hídrica, proporcionando aumento de peso nestes pacientes (MURPHY; WHITE; DAVIES, 2010).

1.3 EFEITOS TARDIOS

Devido ao avanço no tratamento, pode-se observar o aumento da sobrevida desses pacientes, permitindo que efeitos tardios à submissão deste tipo de terapia sejam aparentes. Cerca de dois terços dos sobreviventes do câncer pediátrico desenvolverão algum tipo de complicação médica que pode ser atribuída diretamente ao tratamento do câncer (SKLAR, 1999), dentro destas complicações, os distúrbios endócrinos correspondem de 20% a 50% dos casos (SKLAR, 2001).

Os distúrbios endócrinos podem ser decorrentes da utilização dos medicamentos quimioterápicos, pois estes podem induzir a um aumento de apetite e à retenção hídrica, levando ao aumento de peso corporal (MALZYNER; CAPONERO, 2004). O tratamento quimioterápico parece ter efeitos diretos no ganho de peso e em outras alterações metabólicas, pois envolve de 2 a 3 anos de quimioterapia com altas doses de esteroides (MARGOLIN *et al.*, 2006) e radioterapia.

Além disso, a exposição à CRT parece estar envolvida com alteração na secreção do Hormônio do Crescimento (GH), causando sua deficiência. Essa deficiência é um fator que contribui fortemente para obesidade central e alterações metabólicas como resistência insulínica, dislipidemia (GURNEY *et al.*, 2003) e fatores de risco para doenças cardiovasculares (LINK *et al.*, 2004; JARFELT *et al.*, 2005).

Especula-se que a obesidade em pacientes submetidos à radiação craniana decorre de danos nos centros controladores de apetite, comportamento alimentar e da composição corporal (GLEESON; SHALET, 2001).

Tendo em vista as alterações provocadas pelo tratamento antineoplásico, há anos desenvolveu-se o *Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)*. Trata-se de um estudo multinstitucional restrito a sobreviventes após cinco anos do diagnóstico de: leucemia, câncer do SNC, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcoma de tecido mole ou tumor de ossos. Para o paciente ser elegível para participação no estudo, deve ter sido diagnosticado entre 1 de Janeiro de 1970 e 31 de Dezembro de 1986. Este estudo serve como base para diversos outros estudos para comparação e análise de banco de dados, servindo para comparação com os irmãos dos sobreviventes (ROBISON *et al.*, 2009).

Obesidade, alteração no perfil lipídico e até mesmo alterações de crescimento são efeitos endócrinos tardios ao tratamento de câncer já conhecidos e investigados na literatura (NESS *et al.*, 2011). A detecção de níveis elevados de lipídeos séricos permite a identificação de fatores de risco para doenças como a doença arterial coronariana, que podem ser modificados quando percebidos precocemente (FRANCA; ALVES, 2006).

Além dos efeitos tardios já expostos, estudo atual mostra que, principalmente entre as mulheres tratadas com CRT na infância, há maior risco de ocorrência de câncer de mama quando adultas, com estimativas variando entre 5 e 14% aos 40 anos de idade (HENDERSON *et al.*, 2010), sendo mais comum em mulheres que foram tratadas para Linfoma de Hodgkin com alta dose de radiação (KENNEY *et al.*, 2004).

Sabendo-se que a taxa de sobrevida de pacientes oncológicos aumentou devido à evolução do tratamento e, conhecendo os seus efeitos tardios, surge a necessidade de realização de ações preventivas que visem proporcionar melhor qualidade de vida aos sobreviventes. Entre os efeitos tardios já conhecidos como a obesidade, a dislipidemia, a hipertensão e a resistência insulínica são fatores que podem ser prevenidos e ou controlados através de modificações e adequações realizadas nos hábitos alimentares em conjunto com a adoção de prática regular de atividade física, possibilitando maior êxito no controle pós-tratamento e, com isso,

evitando desenvolvimento de comorbidades associadas reduzindo, assim, o impacto causado na saúde pública.

2 JUSTIFICATIVA

A evolução nos tratamentos quimioterápicos, bem como a utilização de multiagentes quimioterápicos, vem proporcionando aproximadamente 80% de melhora na taxa de sobrevivência dos pacientes de leucemia infantil nos últimos anos. Apesar desses avanços, têm-se observado alguns efeitos tardios ao tratamento antineoplásico como: obesidade, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica. Esses fatores podem ser modificados através da dieta, por isso torna-se fundamental a realização de ações preventivas, proporcionando assim, uma melhor qualidade de vida a esses pacientes. Considerando-se a relevância desse assunto, bem como número restrito de publicações, torna-se necessário uma revisão sobre esse assunto.

3 OBJETIVO

Sumarizar os achados existentes na literatura quanto à prevalência de Síndrome Metabólica em sobreviventes de leucemia infantil.

REFERÊNCIAS

BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

CAZÉ, M.O.; BUENO, D.; DOS SANTOS, M.D.F. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev HCPA**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, p.5-12, 2010.

COUTO-SILVA, A.C.; BRAUNER, R.; ADAN, L.F. Endocrine sequelae after radiotherapy in childhood and adolescence. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.49, n.50, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa / 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio Janeiro: INCA, 2014. Disponível: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Condutas do INCA/ Leucemia Mieloide Crônica**. 2003. Disponível: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_49/v01/pdf/condutas.pdf> Acesso em 06 jul. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil**: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_crianca_adolescente_brasil.pdf> Acesso em: 05 jul. 2014.

FALCÃO, R.P *et al*. Leucemia Linfóide Aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. **Ser Monogr Esc Bras Hematol**, Ribeirão Preto, v.9, p.25-35, 2002.

FRANCA, E.; ALVES, J.G.B. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 87, n.6, p.722-727, 2006.

GLEESON, H.K.; SHALET, S.M. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. **Curr Opin Pediatr**, v. 13, p.346-51, 2001.

GURNEY, J.G.; KADAN-LOTTICK, N.S.; PACKER, R.J *et al.* Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 97, n.3, p.663–673, 2003.

GRANT, M.; KRAVITS, K. Symptoms and their impact on nutrition. **Seminars in oncology Nursing**, v.16, n.2, p.113-21, 2000.

HENDERSON, T.O.; AMSTERDAM, A.; BHATIA, S. Systematic review: Surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.152, p.444-455, 2010.

JARFELT, M.; LANNERING, B.; BOSAEUS, I. *et al.* Body composition in young adult survivors of childhood Acute lymphoblastic leukemia. **Eur J Endocrinol**, v.153, p.81–89, 2005.

KENNEY, L.B.; YASUI, Y.; INSKIP, P.D *et al.* Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.141, n.8, p.590–597, 2004.

KUPERMAN, H.; BATTISTIN, C.; MOREIRA, A.C.F *et al.* Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, São Paulo, v.54, n.9, p.819-825, 2010.

LINET, M.S; RIES, L.A.; SMITH, M.A *et al.* Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v.91, n.12, p.1051–1058, 1999.

LINK, K.; MOELL, C.; GARWICZ, S. *et al.* Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v.89, n.10, p.5003–5012, 2004.

LORENZI, T. **Manual de hematologia**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1999.

MALZYNER, A.; CAPONERO, R. Consequências nutricionais do tratamento quimioterápico. Waitzberg, D.L. **Dieta, Nutrição e Câncer**. 1st ed. São Paulo: Atheneu: 399-406, 2004.

MARGOLIN, J.F.; STEUBER, C.P.; POPLACK, D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Williams & Wilkins; 538–590, 2006

MELO, M. **Leucemias e Linfomas**: atlas do sangue periférico. 2. Ed., Rio de Janeiro: Rubio, 2013

MURPHY, A.J.; WHITE, M.; DAVIES, P. Body composition of children with cancer. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 92, p.55-60, 2010.

NESS, K.K.; ARMENIAN, S.H.; KADAN-LOTTICK, N. *et al.* Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. **Expert Rev Hematology**, v.4, n.2, p.185–197, 2011.

NESS, K.K.; GURNEY, J.G. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. **Ann Review Public Health**, Palo Alto, v.28, p.279-302, 2007.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, Recife, v.2, n.1, p.63-68, 2002.

PUI, C.H.; ROBISON, L.L., LOOK, A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, London, v.371, n.9617, p.1030-43, 2008.

ROBISON, L.L.; ARMSTRONG, G.T.; BOICE, J.D., *et al.* The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. **J Clin Oncol**, Philadelphia, v.27, n.14, p.2308-18, 2009.

SABINO M.A., ODONE FILHO, V. SCHILLER, P.G. *et al.* Leucemia Linfocítica Aguda na Infância. **Pediatria**, São Paulo, n.3, p.296-303, 1981.

SCHRAPPE, M.; REITER, A.; LUDWIG, W.D. *et al.* Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and of cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. **Blood**, New York, v.95, p.3310-22, 2000.

SKLAR, C. Endocrine Complications of the Successful Treatment of Neoplastic Diseases in Childhood. **Growth Genet Horm**, 2001

SKLAR, C. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. **Acta Paediatric**, Estocolmo, v.88, n.433, p.1-4, 1999.

TEFFERI, A.; DEWALD, G.W.; LITZOW, M.L. *et al.* Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc**, Rochester, v.80, n.3, p.390-402, 2005.

THULER, L.C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Rev Bras Cancerol**, Rio de Janeiro, v.49, n.4, p.227-238, 2003

WAITZBERG, D.L. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2006.

4 ARTIGO DE REVISÃO

Prevalência de Síndrome Metabólica em Sobreviventes de Leucemia Infantil:
Revisão de Literatura

*Prevalence of Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Leukemia: Review of
Literature*

Aline Squeff Merlim¹, Karoline Weber dos Santos², Estela Beatriz Behling^{1,3}

¹Curso de Graduação em Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS

²Fonoaudióloga, mestranda do Programa em Ciências da Reabilitação – UFCSPA

³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFRGS

Endereço para correspondência:

Estela Beatriz Behling

Rua Ramiro Barcelos, 2400, 4º andar / Porto Alegre/RS

Telefone: +55 51 33085022

E-mail: estelabehling@hotmail.com

RESUMO

Com o avanço dos tratamentos antineoplásicos, observou-se o aumento na taxa de sobrevivência dos pacientes oncológicos, permitindo que efeitos tardios sejam aparentes, sendo um deles a síndrome metabólica. Para realização desta revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa na base de dados *online* PubMed e Lilacs, no qual 9 artigos foram encontrados relacionados ao tema de interesse. Os achados indicam que sobreviventes de leucemia infantil, principalmente os que tiveram a combinação da quimioterapia com a radioterapia, são mais propensos a apresentar os fatores relacionados à síndrome metabólica, principalmente obesidade. Há fortes indícios de que o tratamento antineoplásico resulta na síndrome metabólica, que contempla fatores modificáveis e ou controláveis através da alimentação. São necessários estudos com mais detalhes do tratamento que levam ao desenvolvimento das comorbidades associadas ao excesso de peso. O desenvolvimento de ações preventivas torna possível melhor qualidade de vida aos sobreviventes.

Palavras-chave: Leucemia, Obesidade, Sobreviventes, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

With the advancement of anticancer treatments, there was an increase in the survival rate of cancer patients, allowing late effects are apparent, as well as metabolic syndrome. For realization of this literature review, a survey was conducted in the online database PubMed and Lilacs, in which 9 articles were found relating to the topic of interest. The findings indicate that survivors of childhood leukemia, especially those who had the combination of chemotherapy with radiotherapy, are more likely to exhibit the factors associated with metabolic syndrome, mainly obesity. There is strong evidence that the anticancer treatment results in metabolic syndrome, which includes modifiable factors and or controllable through diet. Studies in more detail about the treatment which leads to the development of comorbidities associated with excess weight are required. The development of preventive actions makes it possible improving quality of life for survivors.

Keywords: Leukemia, Obesity, Survivors, Metabolic Syndrome.

INTRODUÇÃO

O câncer compreende um amplo grupo de doenças que têm em comum a característica de que uma célula iniciou um processo de crescimento e proliferação descontrolado¹. A passagem para este crescimento desregulado chama-se neoplasia e o conjunto de células resultantes — que não seguem a taxa normal de divisão celular do tecido originário e não possui função determinada — é denominado neoplasma ou tumor².

Dentre os tipos de câncer a Leucemia, principalmente a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), é a neoplasia infantil mais comum em menores de quinze anos³ caracterizando-se pela substituição de elementos sanguíneos maduros por células imaturas e pelo acúmulo desses elementos anormais em outros tecidos⁴.

O tratamento antineoplásico contempla o uso de terapias de modalidade combinada, como cirurgia com sessões de quimioterapia e radioterapia cranial (CRT) ou total e a utilização de multiagentes quimioterápicos agressivos⁵, sendo observado, nas últimas décadas, aumento na taxa de sobrevida dos pacientes oncológicos⁶. A radioterapia cranial (CRT) é utilizada após a combinação de drogas para profilaxia do Sistema Nervoso Central (SNC), pois devido à barreira hematoencefálica, muitas drogas antineoplásicas não conseguem atingir o SNC, permitindo a proliferação de células leucêmicas⁷.

O aumento da sobrevida desses pacientes permite que efeitos tardios à submissão deste tipo de terapia sejam aparentes. Sabe-se que cerca de dois terços dos sobreviventes do câncer pediátrico desenvolverão algum tipo de complicação médica que pode ser atribuído diretamente ao tratamento do câncer⁸. Dentro das complicações decorrentes da terapia prévia, os distúrbios endócrinos correspondem de 20% a 50% dos casos⁵. Esses distúrbios podem ser decorrentes da utilização dos medicamentos quimioterápicos, pois estes podem induzir aumento de apetite e retenção hídrica, levando a um aumento de peso corporal⁹.

Conhecendo-se esses efeitos ao tratamento, pode-se afirmar que pacientes sobreviventes podem apresentar maior risco para desenvolvimento de obesidade e Síndrome Metabólica (SM). Acredita-se que esse mecanismo inclua anormalidades

no balanço energético, diminuição da atividade física, alterações hormonais e exposição prolongada ao uso de corticoides⁴ e à CRT¹⁰.

A SM caracteriza-se por um conjunto de desordens relacionadas à resistência insulínica — caracterizando-se clinicamente como obesidade central, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica — sendo considerada importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas e diabetes mellitus¹¹. O objetivo do presente estudo é sumarizar os achados na literatura quanto à prevalência de SM nos sobreviventes a LLA.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão narrativa de literatura. Para identificar estudos que examinassem a Síndrome Metabólica relacionada ao tratamento antineoplásico infantil, foi conduzida uma pesquisa na literatura na base de dados *online* PubMed e Lilacs. Foram selecionados artigos de Janeiro de 2004 a Junho de 2014. A estratégia de busca foi baseada nos descritores [MeSH] “leukemia” AND “obesity” AND “survivors”.

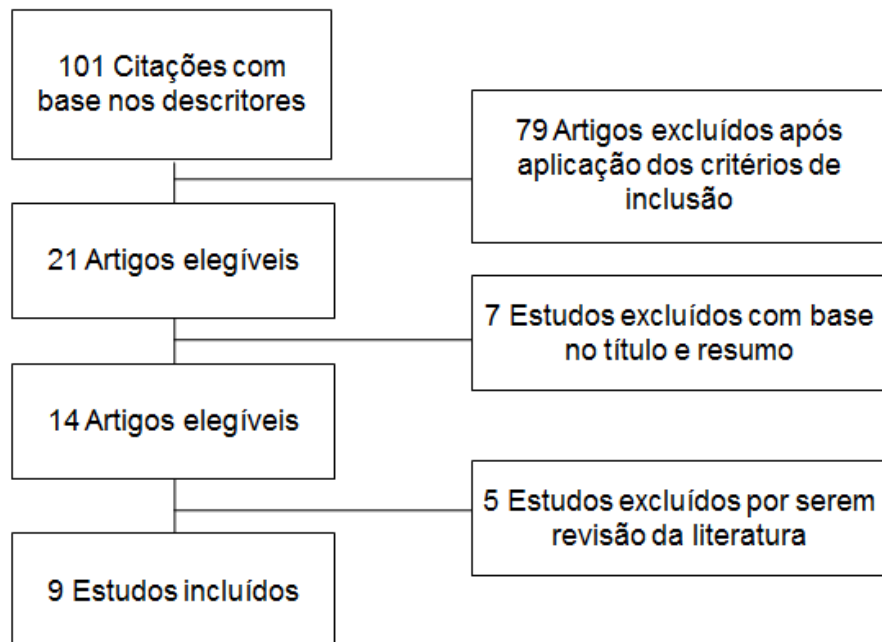
Foram mantidos estudos que seguissem os seguintes critérios de inclusão: estudos de coorte, transversais, longitudinais, série de casos, realizados em humanos, que identificassem efeitos tardios ao tratamento relacionados com os fatores da Síndrome Metabólica, com texto completo livre disponível, escritos em inglês e publicados nos últimos 10 anos; e, como critérios de exclusão, artigos identificados pelo título e resumo que não abrangessem efeitos metabólicos tardios relacionados ao tratamento e estudos de revisão.

A tabulação dos resultados baseou-se nos critérios de tipo de estudo analisado, exposição à CRT, idade no diagnóstico, tempo de follow-up e fatores que caracterizam a síndrome metabólica, os quais: obesidade, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica. Em relação à síndrome metabólica, verificou-se a análise destes aspectos nos estudos avaliados, considerando-se apenas resultados significativos obtidos nos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na pesquisa dos descritores e aplicação dos critérios de inclusão, obteve-se um total de 101 artigos elegíveis para análise, dos quais 9 encontraram-se dentro dos parâmetros de elegibilidade para análise detalhada. A Figura 1 apresenta o diagrama de análise bibliográfica e etapas de exclusão dos estudos.

Figura 1 - Diagrama de seleção dos estudos



Após a seleção dos artigos, os dados foram tabulados de acordo com a apresentação na Tabela 1. Verificou-se que em 8(88,88%) estudos os pacientes foram expostos à CRT e tempo médio de follow-up de 13,4 anos. Em relação aos parâmetros de síndrome metabólica, verificou-se que 7 (77,77%) estudos mostraram que os indivíduos com LLA apresentaram parâmetros de obesidade após o tratamento, 2 (22,22%) hipertensão, 4 (44,44%) dislipidemia e 1 (11,11%) resistência insulínica.

Tabela 1 – Resultados

Referência	Tipo de estudo (n)	Exposição a CRT	Tempo follow up	RESULTADOS			
				Obesidade	Hipertensão	Dislipidemia	Resistência Insulínica
Jarfelt <i>et al.</i> , 2005	Estudo retrospectivo (35)	Sim	20 anos pós tratamento	Homens CRT > IMC, CC, gordura corporal total e visceral, relação cintura-quadril.	-	Homens CRT > TG, LDL-c e < HDL-c	-
Gurney <i>et al.</i> , 2005	Estudo clínico randomizado (75)	Sim	25 anos	Sob. > obesidade abdominal	Sob. > prevalência de HAS	Sob < HDL-c	Sob < glicose
Tonorezos <i>et al.</i> , 2012	Estudo transversal (166)	Sim	17,5 anos	Mulheres CRT > IMC e nível de massa gorda	-	-	-
Breene <i>et al.</i> , 2011	Estudo retrospectivo (77)	Não	Até 3 anos pós tratamento	>3º ano de tratamento	-	-	-
Miller <i>et al.</i> , 2010	Estudo longitudinal (170)	Sim	12 anos	-	-	Homens sob >colesterol total, LDL-c e TG	-
Chow <i>et al.</i> , 2007	Estudo longitudinal (165)	Sim	5,2 anos	Peso e IMC aumentaram entre o período do diagnóstico e o último follow-up. CRT > IMC.	Pressões sistólica e diastólica dos sobreviventes > população normal.	-	-
Garmey <i>et al.</i> , 2008		Sim	25,2 anos		-	-	-
Oliveira <i>et al.</i> , 2013	Estudo de série de casos (30)	Sim	10,2	Adiposidade e obesidade central > pós tratamento	-	Colesterol total > recomendado	-
Lowas <i>et al.</i> , 2009	Estudo de coorte retrospectivo (27)	Sim	2,8 anos	-	-	-	Indivíduos expostos a CRT não eram mais propensos a ter resistência insulínica

CRT: cranial radiation therapy; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; TG: triglicerídeos; LDL-c: low density lipoprotein-cholesterol; HDL-c: high density lipoprotein; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Sob: sobreviventes

Atualmente, a obesidade é considerada uma epidemia mundial, sendo um dos fatores mais importantes para morbimortalidade cardiovascular¹², causa mais comum da resistência insulínica¹³ e, também, associada a dislipidemia¹⁴, Diabetes tipo 2¹⁵ e complicações cardiovasculares¹⁶. Nos pacientes oncológicos o uso de corticoterapia, por exemplo, influencia no ganho de peso corporal⁹, que pode levar ao desenvolvimento de doenças secundárias e, até mesmo, nova ocorrência de câncer¹⁷.

O tratamento antineoplásico parece ter efeitos diretos no ganho de peso e em outras alterações metabólicas, pois envolve de 2 a 3 anos de quimioterapia com altas doses de corticosteróides¹⁸. Além disso, a exposição à CRT parece estar envolvida com alteração na secreção do Hormônio do Crescimento (GH), causando deficiência do mesmo. A deficiência de GH é um fator que contribui fortemente para obesidade central e alterações metabólicas como resistência insulínica, dislipidemia¹⁹ e fatores de risco para doenças cardiovasculares^{20,21}.

Quando comparados com a população sadia da base de dados do estudo populacional americano NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), pode-se observar que sobreviventes — com ou sem exposição à CRT — apresentam maior prevalência de obesidade, girando em torno de 41,7%, que a população sadia, que apresentou prevalência de 30,8%. As mulheres do grupo de estudo apresentaram obesidade abdominal significativamente maior que as da população sadia e quando comparadas apenas as sobreviventes, mulheres tratadas com CRT apresentaram maior circunferência de cintura, maior média de IMC e menores níveis de GH em comparação com as sem exposição a CRT²². Em outro estudo, conduzido por Tonorezos e colaboradores²³, realizado com 166 sobreviventes expostos ou não à CRT, as mulheres expostas apresentaram maior aumento de peso que as não expostas, tendo uma média de IMC de 31,7kg/m² e 26,7kg/m², respectivamente.

Estes resultados sugerem que os efeitos tardios podem ser dose-gênero-dependentes^{24,25}. Alguns estudos mostram que a exposição à CRT com doses menores que 20 Gy não apresentam efeito tardio significativo^{25,26}. Em contrapartida, em estudo retrospectivo²¹ com 35 sobreviventes, homens expostos à CRT apresentaram maior IMC, maior circunferência de cintura, maior gordura corporal total e visceral e maior relação cintura-quadril. Nesse mesmo estudo, observou-se menor massa livre de gordura entre os homens expostos, não havendo diferença significativa entre os grupos femininos. Deficiência de GH e menor massa magra em pacientes expostos também foram encontradas em estudo de Brennan e colaboradores²⁷.

Em estudo retrospectivo sem exposição à CRT e realizado até três anos após o término do tratamento, conduzido por Breene e colaboradores³², foi mostrado que o número de sobreviventes com sobrepeso ou obesidade aumentou de 29,9% no momento do diagnóstico para 47,2% ao término do estudo. Analisando por gênero, homens não apresentaram mudança na média de peso, entretanto as mulheres apresentaram média elevada de peso desde o primeiro até o terceiro ano após o término do tratamento. Os valores de IMC apresentaram-se elevados do primeiro ano de tratamento e continuaram aumentando até o terceiro ano pós-término do tratamento, sendo mais relevante entre as mulheres, onde houve aumento de IMC no término do tratamento e em todas as aferições até o terceiro ano pós-tratamento.

O tratamento com corticoides parece interferir no ganho de peso durante o tratamento, pois provoca retenção hídrica, aumento do apetite e desequilíbrio do balanço energético³³, porém, parece não interferir no ganho de peso a longo prazo^{34,35}, diferentemente do observado em estudos com exposição à CRT. Outro fator contribuinte para o aumento de peso nestes pacientes é a redução na prática de atividade física que pode começar no próprio hospital, pois, por ser uma doença hipermetabólica e imunossupressora, a conduta adotada em muitos centros de tratamento é a não estimulação de atividades físicas pelos pacientes. Os pacientes apresentam o metabolismo alterado em decorrência da doença, sentindo-se mais fadigados, ocasionando diminuição da capacidade funcional e, conseqüentemente, redução da atividade física³⁶.

Em estudo longitudinal conduzido por Miller e colaboradores³⁷, onde são comparados 170 sobreviventes com 76 irmãos dos mesmos, foi analisado o tempo gasto em frente à televisão e concluído que homens sobreviventes passavam mais horas na frente da televisão por dia quando comparados ao grupo de irmãos de sobreviventes. Ainda neste estudo, não foi encontrada diferença significativa de IMC entre os grupos, porém foi encontrada diferença significativa de gordura corporal entre os homens, apresentando-se 25,8% nos sobreviventes e de 20,7%, no grupo dos irmãos, bem como a gordura do tronco, 26,7% e 21,3%, respectivamente. Resultados deste estudo não relacionam as diferentes doses de CRT com aumento de IMC, apenas com o aumento de gordura total, visto que não houve diferenças significativas entre os grupos.

Resultados obtidos por estudo longitudinal com 165 participantes, conduzido por Chow e colaboradores³⁸, mostraram que o IMC aumentou significativamente entre o diagnóstico e o último follow-up. A porcentagem de sobrepeso, que era de 12,7% aumentou para 17% no final da terapia, bem como a porcentagem de obesidade que passou de 10,9% a 21,2%. Ao término do tratamento, 38% da população do estudo encontrava-se com sobrepeso ou obesidade, apresentando-se mais elevado quando comparado com a população em geral. Embora neste estudo a CRT não tenha sido um dos fatores determinantes para risco aumentado de obesidade, devido a baixa dosagem, outros estudos^{29,39} utilizando doses maiores de CRT relacionam-na com obesidade podendo sugerir uma relação entre dose-efeito.

Em estudo conduzido por Garmey e colaboradores⁴⁰ e realizado a partir de base de dados do *Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)* — estudo multi-institucional realizado com sobreviventes há 5 anos ou mais pós-diagnóstico de câncer e melhor descrito anteriormente⁴¹ — comparado com irmãos dos participantes, mostrou que sobreviventes tratados apenas com quimioterapia não apresentaram aumento significativo de IMC, entretanto os tratados com CRT e quimioterapia tiveram aumento significativo, principalmente entre as mulheres. Sobreviventes da leucemia infantil tratados com CRT apresentaram maior risco de aumento de IMC ao longo dos anos, quando comparados aos

sobreviventes não expostos com CRT e com o grupo de irmãos dos participantes.

Como consequência do excesso de peso, alterações metabólicas como dislipidemia, hipertensão e resistência insulínica podem ser observadas. A dislipidemia é caracterizada pela alteração de níveis plasmáticos de triglicerídeos, LDL-c, colesterol total e HDL-c, sendo determinada por fatores ambientais e genéticos⁴². Níveis elevados de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos causam hiperlipidemia, hipertensão e doença aterosclerótica⁴³ que forma placas lipídicas nas paredes arteriais, podendo causar obstrução na luz dos vasos sanguíneos. Há a hipótese de que a resistência insulínica seja responsável pela hipertensão^{44,45}, pois a hiperinsulinemia parece causar vasoconstrição e aumento de reabsorção de sódio e água pelos rins. Estas alterações podem ser o elo para o risco aumentado de doença cardiovascular entre esses sobreviventes.

Em estudo longitudinal já mencionado anteriormente³⁸, resultados apontam que, além do já mencionado, 15,3% dos sobreviventes apresentaram hipertensão no estágio 1 ao final do tratamento com corticosteroides. Maior prevalência de hipertensão foi verificada em sobreviventes com até cinco anos de idade no momento do diagnóstico quando comparados aos com diagnóstico aos 10 anos ou mais, bem como as mulheres quando comparadas aos homens. Neste estudo, aumento de IMC e pressão arterial não foram relacionados com exposição à CRT.

Para Gurney e colaboradores²², a prevalência de hipertensão entre os homens sobreviventes foi maior que os da população geral, resultando em 29,7% e 23,9%, respectivamente, não apresentando diferenças entre expostos e não expostos a CRT. Os mecanismos pelos quais o uso de corticoides parece interferir na pressão arterial ainda não estão elucidados, mas sugerem estar relacionados com alterações na distribuição e metabolismo de gordura e efeitos vasoconstritivos no sistema cardiovascular⁴⁶.

Em estudos realizados com sobreviventes expostos a CRT, houve níveis maiores que o recomendado de triglicerídeos, LDL-c²¹, colesterol total^{37,47} e níveis baixos HDL-c^{21,22}, mostrando que essa população tem risco maior para

desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A deficiência de GH resultante da exposição à CRT está fortemente correlacionada com aumento da dislipidemia e obesidade abdominal^{20,48,49}.

Estudo de corte retrospectivo realizado com 27 pacientes e conduzido por Lowas e colaboradores⁵⁰, o IMC foi fortemente relacionado com a resistência insulínica, considerando adiposidade e obesidade central. Durante o tratamento, 22.2% participantes do estudo apresentaram hiperglicemia transitória, a qual foi associada ao sobrepeso. Os mecanismos de alterações de resistência insulínica ainda não foram bem elucidados, porém sabe-se que doses de medicamentos quimioterápicos podem interferir no metabolismo da glicose, sendo os corticoides fortemente relacionados com a hiperglicemia⁵¹. Apesar desta evidência, o estudo de Lowas e colaboradores⁵⁰ não apresentou relação dos medicamentos com a resistência insulínica nos participantes.

Em estudo já citado anteriormente²² além da maior prevalência de obesidade entre os sobreviventes, estes apresentaram maiores glicemia de jejum e níveis de insulina quando comparados ao grupo controle, bem como baixa secreção de GH. O aumento na circunferência de cintura e deficiência de GH não tratada são fatores de risco cardiovasculares^{52,53} e podem estar relacionados a resistência insulínica^{31,54}, sendo assim, há o risco aumentado de ocorrência de diabetes em sobreviventes com deficiência de GH.

CONCLUSÃO

Conforme descrito no presente estudo, há fortes indícios na literatura de que o tratamento antineoplásico resulta em diversos efeitos colaterais tardios, entre eles a SM. Sabe-se que os fatores que caracterizam a SM são modificáveis e ou controláveis através da adoção de um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada e prática regular de exercícios físicos.

Ao realizar este estudo, conclui-se que são necessários estudos mais detalhados para que possa ser analisado e definido em que circunstâncias,

período, dose de medicamentos e ou radiação e tempo de *follow-up* percebe-se o desenvolvimento das comorbidades associadas ao excesso de peso resultante do tratamento antineoplásico.

A doença oncológica apresenta impacto significativo na saúde pública, acreditando-se que, com o desenvolvimento de ações preventivas como: exames de rotina de perfil lipídico durante o tratamento e a cada *follow-up*, trabalhos de educação nutricional periódicos e incentivo à prática regular de atividades físicas — principalmente pós-tratamento — torna-se possível proporcionar melhor qualidade de vida aos sobreviventes de leucemia infantil.

REFERÊNCIAS

- 1 Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2006.
- 2 Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- 3 Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(12):1051–1058. DOI: 10.1093/jnci/91.12.1051
- 4 Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Arruda-Morais MLS. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80:78-85. DOI: 10.5935/1808-8694.20140015
- 5 Sklar C. Endocrine Complications of the Successful Treatment of Neoplastic Diseases in Childhood. *Growth Genet Horm*, 2001.

6 Kuperman H, Battistin C, Moreira ACF, Cornacchioni AL, Filho VO, Setian N, Damiani, D. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54 (9):819-825.

7 Sabino MA, Odone Filho V, Schiller PG, Sanna MC, Eustáquio MS. Leucemia Linfocítica Aguda na Infância. *Pediatr.* 1981; 3: 296-303.

8 Sklar C. Overview of the effects of câncer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatrica.* 1999;88(433):1-4. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb14395.x

9 Malzyner A, Caponero R. Consequências nutricionais do tratamento quimioterápico. *Waitzberg, D.L. Dieta, Nutrição e Câncer.* 1st ed. São Paulo: Atheneu. 2004, 399-406.

10 Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer.* 2008 50:462–7. DOI: 10.1002/pbc.21410

11 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Circulation.* 2005, 112:285–290. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405

12 Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics.* 2012 38:4. DOI:10.1186/1824-7288-38-4

13 Levitt NS, Lambert EV. The foetal origins of the metabolic syndrome — a South African perspective. *CVJA.* 2002;13(4):179-80.

14 Goran MI, Gower BA. Abdominal obesity and cardiovascular risk in children. *Coron Artery Dis.* 1998,9(8):483-8.

15 Arslanian, S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res.* 2002, 57(1); 19-28.

16 Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003, 107(10):1448-53. DOI: 10.1161/01.CIR.0000060923.07573.F2

17 Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerologia.* 2003, 49(4) : 227-238.

18 Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Williams & Wilkins; 2006:538–590.

19 Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA *et al.* Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2003, 97(3):663–673. Doi: 10.1002/Cncr.11095

20 Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Ståhl E, Björk J, Thilén B *et al.* Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004, 89: 5003–5012. DOI: 10.1210/jc.2004-0126

21 Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood Acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Endocrinol.* 2005, 153:81–89. DOI: 10.1530/eje.1.01931

22 Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'leary M, Dengel DR, Lee JM *et al.* Metabolic Syndrome and Growth Hormone Deficiency in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2006, 107 (6): 1303-1312. DOI: 10.1002/cncr.22120

23 Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q *et al.* Adipokines, Body Fatness, and Insulin Resistance Among Survivors of Childhood Leukemia. *Pediatric Blood Cancer*. 2012, 58(1): 31–36. DOI:10.1002/pbc.22964.

24 Craig F, Leiper AD, Stanhope R, Brain C, Meller ST, Nussey SS. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. *Arch Dis Child*. 1999, 81(6):500-504.

25 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 Metabol*. 2001, 86(11):5245-5251.

26 Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'leary M *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(2):91-5.

27 Brennan BM, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Hyperleptinaemia in Young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol*. 1999, 50(2):163–169. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00622.x

28 Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)- releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003, 88(1):95–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021094>

29 Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009, 53 (2):190-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000200011>

30 Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG *et al.* Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007, 92(10):3816-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2178>

31 Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003, 10(4):S1–S10. DOI:10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2

32 Breene RAL, Williams RM, Hartle J, Gattens M, Acerini CL, Murray MJ. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. *Br J Cancer.* 2011, 104:746-749, 2011. DOI:10.1038/bjc.2011.16

33 Skoczen S, Surmiak M, Strojny W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. *Expert Opin Drug Saf.* 2010, 9(1):65–77. DOI: 10.1517/14740330903410213.

34 Groot-Loonen JJ, Otten BJ, Van'thof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Influence of treatment modalities on body weight In acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1996, 27:92–97. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199608)27:2<92::AID-MPO5>3.0.CO;2-O

35 Pagano L, De Rosa G, Voso MT, Mara R, Testa A, Leone G. Prevalence of obesity in young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Clin Lab Res.* 1994, 24(2):117–119.

36 Courneya KS. Exercise in cancer survivors: An overview of research. *Med Sci Sports Exer.* 2003, 35 (11): 1846-1852.

37 Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS, Adams MJ *et al.* Characteristics and Determinants of Adiposity in Pediatric Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010, 19(8):2013-2022. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0163

38 Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K., Friedman DL. Obesity and Hypertension Among Children After Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2007, 110 (10): 2313-2310.

39 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M *et al.* Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003, 21(7):1359-1365. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.131

40 Garmey EG, Liu QI, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y *et al.* Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2008, 26 (28): 4639-4645. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3527.

41 Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, Chow EJ, Davies SM, Donaldson SS *et al.* The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol.* 2009, 27(14):2308-18. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3339

42 De Franca E, Alves JGB, Hutz MH. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. *Hum Biol.* 2004, 76(2):267-75.

43 Freedman DS, Bowman BA, Otvos JD, Srinivasan SR, Berenson GS. Levels and correlates of LDL and VLDL particle sizes among children: the Bogalusa heart study. *Atherosclerosis*. 2000, 152(2): 441-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00495-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00495-5)

44 Ferreira, A.P., Oliveira, C.E., França, N.M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr*. 2007, 83(1):21-6. DOI: 10.2223/JPED.1562

45 Ferrannini, E., Natali, A. Insulin resistance and hypertension: connections with sodium metabolism. *Am J Kidney Dis*. 1993, 21(5):37–42.

46 Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid action: physiology. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001, 1632–1646.

47 Oliveira BA, Lins MM, Pedrosa F, Cabral PC, Barbosa JM. Estado nutricional de crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um Centro de Referência da Região Nordeste do Brasil. *Rev Nutri*. 2013, 26(3):271-281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732013000300002>

48 Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2003, 15(1):3–9.

49 Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004, 42(7):582–588. DOI: 10.1002/pbc.20020

50 Lowas S, Malempati S, Marks D. Body Mass Index Predicts Insulin Resistance in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 53(1): 58–63. DOI: 10.1002/pbc.21993.

51 Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*; 16(4):225–43, 2002. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X\(02\)00042-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0268-960X(02)00042-5)

52 Mccallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol*. 2002, 57(1):11–24. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01559.x

53 Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004, 89:3306–3312. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031601>

54 Ranke MB. Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metabol*. 2005, 16(4):190–197. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2005.03.011>

ANEXO - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA - SP

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os manuscritos submetidos à publicação na Revista de Saúde Pública devem ser apresentados de acordo com as Instruções aos Autores.

São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

O texto de manuscritos de pesquisa original deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (ver Estrutura do Texto). Em cada uma das partes não se deve dividir o texto em subtítulos, exceto nos casos que requerem maior detalhe, sobretudo em Resultados e Discussão. Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Outras categorias de manuscrito (revisões, comentários, etc.) seguem os formatos de texto a elas apropriados.

O texto submetido deve ter páginas e linhas numeradas para fins de revisão.

O uso de siglas deve ser evitado.

Recomendamos que o autor consulte o checklist correspondente à categoria do manuscrito submetido.

Por menores sobre os itens exigidos para apresentação do manuscrito estão descritos a seguir.

ARTIGOS DE REVISÃO

Revisão narrativa/crítica - A revisão narrativa ou revisão crítica apresenta caráter descritivo-discursivo, dedicando-se à apresentação compreensiva e à discussão de temas de interesse científico no campo da Saúde Pública. Deve apresentar formulação clara de um objeto científico de interesse, argumentação lógica, crítica teórico-metodológica dos trabalhos consultados e síntese conclusiva. Deve ser elaborada por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber.

Informações complementares:

- Sua extensão é de até 4.000 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências.
- O formato dos resumos, a critério dos autores, será narrativo, com até 150 palavras. Ou estruturado, com até 300 palavras.
- Não há limite de referências.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Resumo

São publicados resumos em português, espanhol e inglês. Para fins de cadastro do manuscrito, deve-se apresentar dois resumos, um na língua original do manuscrito e outro em inglês (ou em português, em caso de manuscrito apresentado em inglês). As especificações quanto ao tipo de resumo estão descritas em cada uma das categorias de artigos.

Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivos do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução – Deve ser curta, relatando o contexto e a justificativa do estudo, apoiados em referências pertinentes ao objetivo do manuscrito, que deve estar explícito no final desta parte. Não devem ser mencionados resultados ou conclusões do estudo que está sendo apresentado.

Métodos– Os procedimentos adotados devem ser descritos claramente; bem como as variáveis analisadas, com a respectiva definição quando necessária e a hipótese a ser testada. Devem ser descritas a população e a amostra, instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade; e conter informações sobre a coleta e processamento de dados. Deve ser incluída a devida referência para os métodos e técnicas empregados, inclusive os métodos estatísticos; métodos novos ou substancialmente modificados devem ser descritos, justificando as razões para seu uso e mencionando suas limitações. Os critérios éticos da pesquisa devem

ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

Resultados – Devem ser apresentados em uma sequência lógica, iniciando-se com a descrição dos dados mais importantes. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para argumentação e a descrição dos dados no texto deve ser restrita aos mais importantes. Os gráficos devem ser utilizados para destacar os resultados mais relevantes e resumir relações complexas. Dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados, nem repetidos no texto. Os resultados numéricos devem especificar os métodos estatísticos utilizados na análise. Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Discussão – A partir dos dados obtidos e resultados alcançados, os novos e importantes aspectos observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e das teorias existentes no campo. Argumentos e provas baseadas em comunicação de caráter pessoal ou divulgadas em documentos restritos não podem servir de apoio às argumentações do autor. Tanto as limitações do trabalho quanto suas implicações para futuras pesquisas devem ser esclarecidas. Incluir somente hipóteses e generalizações baseadas nos dados do trabalho. As conclusões devem finalizar esta parte, retomando o objetivo do trabalho.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, ordenadas alfabeticamente e numeradas. Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma abreviada, de acordo com o Medline, e grafados no formato itálico. No caso de publicações com até seis autores, citam-se todos; acima de seis, citam-se os seis primeiros, seguidos da expressão latina “et al”. Referências de um mesmo autor devem ser organizadas em ordem cronológica crescente. Sempre que possível incluir o DOI do documentado citado, de acordo com os exemplos abaixo.

Exemplos:

Artigos de periódicos

Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. Cienc Saude Coletiva. 2000;5(2):381-92. DOI:10.1590/S1413-81232000000200011

Zinn-Souza LC, Nagai R, Teixeira LR, Latorre MRDO, Roberts R, Cooper SP, et al. Fatores associados a sintomas depressivos em estudantes do ensino médio de São Paulo, Brasil. Rev Saude Publica. 2008;42(1):34-40. DOI:10.1590/S0034-89102008000100005.

Hennington EA. Acolhimento como prática interdisciplinar num programa de extensão. Cad Saude Coletiva [Internet].2005;21(1):256-65. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n1/28.pdf> DOI:10.1590/S0102-311X2005000100028

Livros

Nunes ED. Sobre a sociologia em saúde. São Paulo; Hucitec;1999.

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13] Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas ("Citing Medicine") da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>).

Referências a documentos não indexados na literatura científica mundial, em geral de divulgação circunscrita a uma instituição ou a um evento (teses, relatórios de pesquisa, comunicações em eventos, dentre outros) e informações extraídas de documentos eletrônicos, não mantidas permanentemente em sites, se relevantes, devem figurar no rodapé das páginas do texto onde foram citadas.

Citação no texto: A referência deve ser indicada pelo seu número na listagem, na forma de expoente após a pontuação no texto, sem uso de parênteses, colchetes e similares. Nos casos em que a citação do nome do autor e ano for relevante, o número da referência deve ser colocado a seguir do nome do autor. Trabalhos com dois autores devem fazer referência aos dois autores ligados por &. Nos outros casos apresentar apenas o primeiro autor (seguido de et al. em caso de autoria múltipla).

Exemplos:

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans & Stoddart,⁹ que considera a distribuição de renda, desenvolvimento social e reação individual na determinação dos processos de saúde-doença.

Segundo Lima et al⁹ (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

Parece evidente o fracasso do movimento de saúde comunitária, artificial e distanciado do sistema de saúde predominante.^{12,15}

Tabelas

Devem ser apresentadas depois do texto, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve, não se utilizando traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título. Se houver tabela extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou, para sua reprodução.

Para composição de uma tabela legível, o número máximo é de 12 colunas, dependendo da quantidade do conteúdo de cada casela. Tabelas que não se enquadram no nosso limite de espaço gráfico podem ser publicadas na versão eletrônica. Notas em tabelas devem ser indicadas por letras, em sobrescrito e negrito.

Se houver tabela extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização para sua reprodução, por escrito.

Figuras

As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e apresentadas após as tabelas. Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital que permitam sua impressão, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Figuras em cores são publicadas quando for necessária à clareza da informação. Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução.