



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

CAROLINE KUPSCH MEDRADO

**PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES APÓS
TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM HOSPITAL
PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2023

CAROLINE KUPSCH MEDRADO

**PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES APÓS
TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM HOSPITAL
PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-Graduação *stricto sensu* em Medicina e Saúde Humana da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Marice Teixeira Ladeia

Salvador

2023

Caroline Kupsch Medrado

**“PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
APÓS TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM
HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA”**

Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 10 de março de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luís Fernando Fernandes Adan
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Dr. Jose Antônio Diniz Faria Junior
Doutor em Ciências
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof.^a Dra. Junauro Rocha Barretto
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

A DEUS

Pois Dele

Por Ele e

E para Ele

São todas as coisas.

A Ele seja a Glória para Sempre!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me assegurado da sua presença, sustentado e enviado os suprimentos diários para que eu chegasse até aqui.

Aos amores da minha vida, Julia e Luisa, pela paciência e compreensão nesse processo. Vocês são a razão pela qual busco poder, de alguma forma, melhorar esse mundo.

A JP, meu melhor amigo, companheiro generoso que há 20 anos me apoia e entende o meu amor pelo estudo e pelo conhecimento, que nunca terá fim ...

À minha mãe, que, com o seu amor incondicional, não mede esforços para me ver feliz e realizada profissionalmente. Sem o seu apoio certamente nada disso seria possível.

À minha avó Iraci (*in memorian*), pelo exemplo de força e fé. Imagino a sua alegria assistindo lá de cima esses longos dois anos ... Suas orações chegaram ao meu coração.

À equipe da Oncologia Pediátrica do Hospital Martagão Gesteira, pela disponibilidade e carinho para que esse trabalho pudesse ser realizado.

Aos meus professores e colegas que trouxeram para a minha vida novas amizades, leveza nessa jornada e muito aprendizado ...

No fundo, todos temos necessidade de dizer quem somos e o que é que estamos a fazer e a necessidade de deixar algo feito, porque esta vida não é eterna e deixar coisas feitas pode ser uma forma de eternidade.

(José Saramago)

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a malignidade pediátrica mais comum. Por conta do avanço terapêutico, a sobrevida, atualmente, é maior que 80% após 5 anos do diagnóstico. Entretanto, as inúmeras terapêuticas usadas para alcançar a cura podem trazer consequências desfavoráveis. A obesidade é um efeito tardio bem reconhecido nestes sobreviventes, que aumenta a morbidade e mortalidade cardiovascular, além de trazer consequências sociais, psicológicas e econômicas. Essa pesquisa objetiva descrever a prevalência de obesidade nos sobreviventes de LLA, bem como testar a associação entre características clínicas, laboratoriais e do tratamento recebido e excesso de peso. Para tal, foi realizado um estudo de corte transversal no qual foram incluídos pacientes sobreviventes de LLA provenientes do ambulatório de endocrinologia de um hospital terciário de Oncologia Pediátrica – Salvador, BA. Os resultados foram descritos com medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas e frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. Para testar a associação entre LLA e obesidade foram realizados o teste exato de Fisher ou qui-quadrado, quando apropriado. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$. As informações estudadas foram analisadas com o programa IBM SPSS versão 26.6. Foram avaliados 128 pacientes com média de idade de $12,3 \pm 3,4$ anos, a maioria do sexo masculino, submetidos predominantemente ao protocolo GBTLI99. Da amostra examinada, 45 pacientes (35%) apresentavam excesso de peso, sendo que 26 (20,3%) tinham sobrepeso, 15 (11,7%) obesidade e 4 (3,1%) obesidade grave. Verificou-se associação entre antecedente familiar de obesidade e excesso de peso (56,3% vs 14,1%; $p < 0,001$) e entre antecedente familiar de obesidade e circunferência abdominal aumentada (24% vs 15%; $p = 0,002$) sem associação com sexo, tipo de LLA, protocolo de tratamento utilizado e tempo após fim do tratamento. Nesta amostra, houve alta prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes após o tratamento de LLA e associação do excesso de peso e circunferência abdominal aumentada com o antecedente familiar de obesidade.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Obesidade Infantil, Sobreviventes de Câncer Infantil, Excesso de Peso, Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric malignancy. Due to therapeutic advances, overall survival is currently greater than 80% in 5 years. However, the treatments used to achieve cure may have unfavorable consequences. Obesity is a well-recognized late effect in these survivors, which increases cardiovascular morbidity and mortality, in addition to social, psychological, and economic consequences. This research aims to describe the prevalence of obesity in ALL survivors, to test the association between clinical, laboratory and treatment characteristics and weight excess. In order to achieve that, it was employed a Cross-sectional study including ALL survivors from the endocrinology outpatient clinic of a tertiary pediatric oncology hospital in Salvador, BA. The results were described with measures of central tendency and dispersion for numeric variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. To test the association between ALL and obesity, Fisher's exact test or chi-square test were performed, when appropriate. P values < 0.05 were considered significant. The information studied was analyzed using the IBM SPSS version 26.6 program. We evaluated 128 patients with a mean age of 12.3 ± 3.4 years, most of them male, predominantly submitted to the GBTLI99 protocol. Of the examined sample, 45 patients (35%) had excessive weight, of which 26 (20.3%) were overweight, 15 (11.7%) were obese and 4 (3.1%) severe obesity. There was an association between family history of obesity and overweight (56.3% vs 14.1%; $p < 0.001$), and between family history of obesity and increased waist circumference (24% vs 15%; $p = 0,002$) with no association with gender, type of ALL, treatment protocol used and time after the end of treatment. In this sample, there was a high prevalence of excessive weight in children and adolescents after ALL treatment and an association of excessive weight and increased waist circumference with a family history of obesity.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Childhood Obesity, Childhood Cancer Survivors, Excessive weight, Insulin Resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estadiamento puberal. Critérios de Marshall-Tanner.....	23
Figura 2	Valor de distribuição de percentis da circunferência abdominal todas as crianças e adolescentes, de acordo com o sexo.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características do tratamento dos sobreviventes de LLA (n = 128); Salvador-Bahia, 2023.....	28
Tabela 2	Características da amostra na consulta endocrinológica (n = 128); Salvador-Bahia, 2023.....	29
Tabela 3	Características laboratoriais da amostra (n = 128); Salvador-Bahia, 2023.....	30
Tabela 4	Associação excesso de peso com sexo, antecedente familiar de obesidade, tempo do fim do tratamento, tipo de LLA e protocolo de tratamento (n = 128); Salvador-Bahia, 2023.....	30
Tabela 5	Associação circunferência abdominal aumentada com sexo, antecedente familiar de obesidade, tempo do fim do tratamento, tipo de LLA e protocolo de tratamento (n = 128); Salvador-Bahia, 2023.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Adiposidade rebote
BFM 2002	Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone - 2002
BFM 2009	Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone – 2009
CCSS	<i>Childhood Cancer Survivor Study</i>
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
GBTLI99	Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância – 1999
GH	Hormônio de crescimento
Gy	<i>Gray</i> (Unidade de dose de radiação ionizante no Sistema Internacional de Unidades)
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
RI	Resistência à Insulina
RxT	Radioterapia
SNC	Sistema Nervoso Central

T4 livre Tiroxina Livre

TSH Hormônio estimulador da tireóide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo Primário.....	15
2.2	Objetivos Secundários.....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1	LLA	16
3.2	Tratamento da LLA.....	16
3.3	Obesidade nos sobreviventes da LLA.....	18
3.3.1	Deficiência do Hormônio de Crescimento (GH): O papel da radioterapia craniana.....	18
3.3.2	Glicocorticoide	19
3.3.3	Adiposidade rebote precoce.....	19
3.3.4	Leptina.....	20
3.3.5	Outros fatores de risco.....	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1	Tipo de Estudo.....	22
4.2	População.....	22
4.3	Crterios de Elegibilidade.....	22
4.3.1	Crterios de Inclusão.....	22
4.3.2	Crterios de Exclusão.....	22
4.4	Aspectos clnicos e mtodos de avaliao que foram estudados.....	22
4.4.1	Aspectos da Anamnese e Exame Fsico.....	22
4.4.2	Aspectos do regime teraputico recebido para a LLA.....	25
4.4.3	Aspectos laboratoriais e radiolgico.....	25
4.5	Cculo Amostral.....	26
4.6	Variaveis de estudo.....	26
4.7	Anlise estatstica.....	26
4.8	Aspectos ticos.....	26
5	RESULTADOS.....	28
6	DISCUSSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	37
	APÊNDICE – Artigo	43
	ANEXO A – Ficha padro de coleta de dados.....	54

ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP.....	55
ANEXO C – TCLE e TALE.....	61

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é considerada a malignidade pediátrica mais comum, sendo responsável por quase um quarto de todos os cânceres infantis^{1,2}.

Somente nos Estados Unidos, aproximadamente 2.900 casos de LLA são diagnosticados anualmente em crianças e adolescentes com menos de 20 anos. A incidência é maior em crianças de 2 a 5 anos, diminuindo acentuadamente ao longo da infância e adolescência³.

No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, foram estimados 6,25 a 25 mil novos casos de câncer infanto-juvenil. Dos quais, as de maior incidência são as leucemias, representando 28% das neoplasias malignas na infância^{4,5}.

A maioria dos casos surge em indivíduos saudáveis, entretanto, fatores como predisposição genética ou exposição ambiental podem ser identificados em alguns pacientes².

Essa doença caracteriza-se por anormalidades cromossômicas e alterações genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células precursoras linfoides, especificamente os precursores dos linfócitos B e T. Tais células, ao terem sua diferenciação bloqueada, ainda em estágio inicial, podem ocupar a medula óssea, se disseminar pelo sangue e outros sítios extramedulares^{2,3}.

O tratamento guiado por grupos de risco, com protocolos intensificados, aumentou o número dos sobreviventes da LLA. Por conta do avanço terapêutico, a sobrevida, atualmente, é maior que 80% após 5 anos do diagnóstico^{2,3,6}. Entretanto, as inúmeras terapêuticas usadas para alcançar a cura na oncologia pediátrica, podem trazer consequências desfavoráveis⁶.

As complicações tardias relacionadas às terapias podem afetar múltiplos órgãos e sistemas. Muitos desses efeitos tardios comprometem a qualidade de vida do indivíduo e podem, até mesmo, ser fatais⁶. Com a expansão do número dos sobreviventes da LLA, surge a necessidade de uma melhor caracterização das complicações de longo prazo do tratamento oncológico. Isso é relevante para melhorar a nossa compreensão de seus futuros riscos à saúde^{6,7}.

De acordo com relatório do estudo *St. Jude Lifetime Cohort Study*, aos 45 anos de idade, 95,5% dos sobreviventes de câncer infantil cursam com pelo menos uma doença crônica, incluindo a obesidade⁸. A obesidade é um efeito tardio bem reconhecido em sobreviventes da LLA na

infância, tendo implicações importantes para esses indivíduos por sua associação com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular e também por suas consequências sociais, psicológicas e econômicas^{7,9}.

Vários estudos têm implicado a radioterapia craniana e o uso de corticoides como componentes do tratamento oncológico relacionados à obesidade neste grupo. Entretanto, a maioria desses estudos foi limitada pela falta de grupos de comparação e por um curto período de seguimento dos pacientes. As inconsistências destes dados têm limitado a identificação das variáveis que mais contribuem para a obesidade em sobreviventes de câncer infantil⁷.

A prevalência mundial da obesidade, entre adultos sobreviventes de LLA na infância, varia de 11 a 56%¹⁰. Dados do Estudo Norte-Americano de Sobreviventes de Câncer na Infância (CCSS) indicaram que 17% dos sobreviventes de LLA (N=1.765), com idade média de 24 anos, eram obesos^{11,12}. No Brasil, um estudo de coorte realizado em 2009 apontou uma prevalência de obesidade de 38,3% em crianças após a conclusão do tratamento¹³.

Assim, este estudo visa a identificar a prevalência de obesidade em crianças após tratamento de LLA em um hospital pediátrico terciário de Salvador – Bahia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Descrever a prevalência de obesidade em sobreviventes da LLA na infância e na adolescência.

2.2 Objetivos Secundários

- Descrever as características clínicas e laboratoriais destes indivíduos e testar a associação destas com excesso de peso;
- Testar a associação entre o tipo de LLA (de células B ou T) e excesso de peso;
- Testar a associação entre o tipo de tratamento recebido para a LLA e excesso de peso;
- Testar a associação entre o tempo livre do tratamento oncológico e o desenvolvimento de excesso de peso.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 LLA

A leucemia linfoblástica aguda é o câncer mais comum na infância. Essa doença é caracterizada por anormalidades cromossômicas e alterações genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células precursoras linfoides, especificamente os precursores dos linfócitos B e T. Tais células, ao terem sua diferenciação bloqueada, ainda em estágio inicial, podem ocupar a medula óssea, se disseminar pelo sangue e outros sítios extramedulares^{2,3}.

Diversos fatores genéticos estão associados a um risco aumentado de LLA, mas a maioria dos pacientes não apresenta fatores hereditários reconhecidos. Estudos de associação genômica identificaram variantes polimórficas em vários genes que estão associados a um risco aumentado desta leucemia ou a alguns de seus subtipos específicos. Entretanto, raras mutações germinativas estão ligadas à LLA familiar e poucos fatores de risco ambientais estão associados à esta doença em crianças. Taxas aumentadas desta doença têm sido associadas à exposição à radiação e a certos produtos químicos, contudo essas associações explicam apenas a minoria dos casos².

Os sintomas de apresentação da LLA incluem hematomas ou sangramento devido a trombocitopenia, palidez e fadiga por anemia e infecção causada por neutropenia. No momento do diagnóstico, é comum o paciente apresentar infiltração leucêmica do fígado, baço, linfonodos e mediastino. Além disso, a leucemia extramedular no sistema nervoso central (SNC) ou nos testículos também pode ocorrer².

3.2 Tratamento da LLA

A história da cura da leucemia tem início na metade do século passado com o famoso trabalho do Dr. Sidney Farber, publicado no *New England Journal of Medicine*, em 1948, em que ele descreve uma sobrevivência por mais de cinco anos em 50 crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda tratadas com aminopterina. Isso representava menos de 1% de todas as crianças submetidas a essa droga. Esse trabalho foi seguido pelo desenvolvimento de novas medicações, aumentando o percentual de cura para índices atuais acima de 80%^{14,15}.

O tratamento da LLA tem como objetivo a remissão da doença, ou seja, desaparecimento de evidência clínica de leucemia e restauração da hematopoese normal. A terapia envolve o uso

de múltiplas drogas quimioterápicas, associadas ou não à radioterapia (RxT) craniana. Os esquemas terapêuticos dependem do protocolo adotado em cada centro especializado¹⁶. O tempo do tratamento varia entre os centros e os protocolos, mas, em média, tem duração aproximada de dois anos e seis meses¹⁷.

A terapia consiste em quatro fases: indução da remissão; intensificação; consolidação; e manutenção. A indução dura de 4 a 6 semanas e inclui um glicocorticoide (prednisona ou dexametasona), vincristina, uma preparação de asparaginase, uso opcional de antraciclina e quimioterapia intratecal. Após a remissão, o tratamento inclui 6 a 8 meses de quimioterapia combinada intensiva destinada a consolidar a remissão e prevenir o desenvolvimento de leucemia evidente do SNC. Cursos repetidos de metotrexato, seguidos pela administração de ácido folínico para “resgatar” os tecidos normais dos efeitos tóxicos, são um componente crítico dos regimes contemporâneos de LLA. Em seguida, os pacientes então recebem a terapia de manutenção baseada em “antimetabólitos” (mercaptopurina ou tioguanina e metotrexato) por 18 a 30 meses. Alguns regimes também incluem “pulsos” periódicos de 5 a 7 dias de glicocorticoides e vincristina^{2,17}.

A terapia direcionada ao sistema nervoso central (SNC) é parte relevante do tratamento. O SNC é considerado o “reservatório natural” favorito para os linfoblastos. Sendo assim, tratar a doença oculta ou manifestada deste tem sido habitual em todos os protocolos para o tratamento de LLA^{16,17}. Esta estratégia tem levado a uma grande queda das recaídas no SNC, de 70% a menos de 5%, melhorando, assim, o prognóstico global desta doença em crianças. A sobrevida aumentou consideravelmente com a adição da RxT craniana ou cranioespinal e/ou quimioterapia intratecal¹⁷.

Por outro lado, os efeitos colaterais, agudos e tardios, fizeram com que os onco-hematologistas revisassem criticamente o tratamento da leucemia no SNC. A irradiação craniana está associada ao aumento do risco de tumores, danos neurocognitivos, distúrbio do crescimento e diversas endocrinopatias. Desse modo, a irradiação do SNC passou a ser limitada a subgrupos de pacientes progressivamente menores ao longo do tempo. Atualmente, pelo menos 80% das crianças recém-diagnosticadas com LLA são tratadas sem o uso de irradiação craniana¹⁷.

3.3 Obesidade nos sobreviventes da LLA

3.3.1 Deficiência do Hormônio de Crescimento (GH): O papel da radioterapia craniana

Ainda que vários grupos tenham descrito uma prevalência aumentada de obesidade ou sobrepeso em sobreviventes de LLA, alguns fatores de risco responsáveis por esse fenômeno permanecem controversos¹⁸⁻²³. Com base nos dados disponíveis do *Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)*, o maior estudo sobre os efeitos tardios do câncer na população dos Estados Unidos, os pacientes que receberam mais de 20 Gy de RxT craniana apresentavam risco aumentado de sobrepeso/obesidade, especialmente do sexo feminino e aqueles tratados antes dos cinco anos de idade^{12,18,19}.

Adultos jovens, sobreviventes de LLA e previamente tratados com RxT craniana têm alto risco de desenvolver deficiência do hormônio do crescimento. O GH é um hormônio produzido e armazenado pelos somatotrófos na hipófise anterior. Está implicado na regulação do crescimento, com níveis circulantes que aumentam durante a infância, atingem o pico durante a puberdade e caem com o envelhecimento. Além disso, tem uma importante atuação metabólica ao estimular a lipólise, o transporte de aminoácidos para as células e a síntese de proteínas. A deficiência de GH está associada não apenas ao comprometimento do crescimento, mas também à obesidade e ao aumento da adiposidade abdominal¹⁸.

Por outro lado, alguns estudos demonstraram que um aumento relativo no Índice de Massa Corpórea (IMC) ocorreu ainda durante o tratamento ativo, momento em que a maioria dos indivíduos irradiados ainda é capaz de produzir quantidades normais de GH^{24,25}. Isso torna improvável que as alterações iniciais na composição corporal sejam consequência da deficiência deste hormônio induzida por radiação. No entanto, parece plausível que a deficiência do GH possa desempenhar um papel na manutenção da adiposidade, uma vez estabelecida^{18,26}.

Com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais da irradiação craniana, o seu uso profilático foi suspenso da maioria dos protocolos de tratamento de LLA. Apesar disso, estudos com crianças tratadas com protocolos mais modernos continuaram a demonstrar aumentos no escore z do IMC durante a quimioterapia, que persistem cinco ou mais anos após o término do tratamento^{27,28}.

3.3.2 Glicocorticoide

Das medicações utilizadas no tratamento da LLA, o corticoide é o único com efeito conhecido no ganho de peso²⁸⁻³⁰. O corticoide pode contribuir para o ganho excessivo de peso através de uma série de mecanismos possíveis: efeitos sobre o apetite/regulação da ingestão energética, na mobilização e redistribuição de gordura e na alteração do gasto energético.

Portanto, cada vez mais atenção tem sido dada para o papel do glicocorticoide como possível fator de risco para obesidade durante o tratamento da LLA na infância. No entanto, variações no tipo e na dose destes dificultam a determinação da sua influência a longo prazo. Os protocolos contemporâneos, usados pelos maiores grupos de estudos multicêntricos, diferem no uso de prednisona e dexametasona durante as fases do tratamento^{28,29}.

A equivalência glicocorticoide por dose da dexametasona é semelhante à da prednisona. Entretanto, a dexametasona difere da prednisona em outros aspectos, incluindo ação mais prolongada e melhor penetração no SNC, assim como maior incidência de necrose vascular, hiperglicemia e miopatia. Alguns estudos foram realizados com o objetivo de relacionar o ganho de peso com a dose ou tipo de corticoide utilizado. Estes foram em grande parte inconclusivos, talvez por causa de tamanhos de amostra relativamente pequenos³⁰.

3.3.3 Adiposidade rebote precoce

A chamada adiposidade rebote (AR) é um outro mecanismo que pode contribuir para a obesidade em sobreviventes de LLA. Esse é o período da infância em que o IMC e outros índices de adiposidade começam a aumentar após ter atingido nadir. A ocorrência mais precoce do rebote da adiposidade na infância, que fisiologicamente se dá entre 5 e 7 anos de idade, demonstrou ter forte correlação com a obesidade em adultos³¹.

Considerando-se que a LLA ocorre mais frequentemente em crianças de 3 a 5 anos, o uso de glicocorticoides em altas doses durante a quimioterapia podem estar relacionado à ocorrência do rebote em idade mais precoce. Isto poderia alterar a composição e distribuição da gordura corporal durante o tratamento, bem como nos anos subsequentes, já após ter sido encerrada a terapia oncológica^{31,32}.

3.3.4 Leptina

Outros mecanismos biológicos podem se relacionar com a ocorrência de obesidade após tratamento de LLA. A leptina, hormônio que é secretado principalmente por adipócitos, participa da regulação do apetite e do gasto energético³¹.

A medula óssea contém muitos adipócitos, o que cria uma alta concentração local de leptina neste microambiente. A leptina sozinha e em combinação com outras citocinas tem efeitos estimulantes na proliferação de células leucêmicas³³. Inicialmente, esses achados sugeriram a possibilidade de que a leptina pudesse desempenhar algum papel na fisiopatologia da leucemia. Mais tarde, a leptina passou a ser usada como um importante índice de adiposidade que ligava a LLA às características da síndrome metabólica, particularmente adiposidade abdominal e resistência à insulina³⁴.

Visto que receptores de leptina também são expressos nas células blásticas, o nível de concentração desta substância pode ter alguma influência no desenvolvimento de obesidade nesse grupo de pacientes³¹.

Foi constatado que sobreviventes do sexo feminino têm maior prevalência de hiperleptinemia, possivelmente devido ao aumento contínuo de gordura corporal que ocorre durante a puberdade em meninas. Variações genéticas dos receptores de leptina também foram associadas à obesidade em sobreviventes do sexo feminino. A leptina em si é um importante marcador de adiposidade durante e após a terapia de LLA, pois se correlaciona positivamente com o IMC³².

Apesar desse hormônio ter ação hipotalâmica, essa substância não se correlaciona com a dose de RxT craniana^{26,31,32}. Entretanto, o significado fisiopatológico da elevação da leptina nos sobreviventes de LLA ainda não foi completamente elucidado. Ainda são necessários estudos que analisem melhor a relação entre as adipocinas e índices de adiposidade com o objetivo de entender a disfunção dos adipócitos e aprofundar a ligação entre sistema imunológico, câncer e metabolismo³⁴.

3.3.5 Outros fatores de risco

Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de sobrepeso/obesidade após a terapia da LLA são: antecedente familiar de obesidade; hábito alimentar inadequado; e

sedentarismo. Estes compõem um complexo conjunto de fatores biológicos, comportamentais e ambientais que se inter-relacionam e se potencializam mutuamente^{26,31,32,35}.

Em 2000, Shaw et al. estudaram, em sobreviventes de leucemia e seus pais, a influência da predisposição biológica na obesidade. Os resultados indicaram uma associação significativa com a obesidade materna (40% das mães apresentavam sobrepeso e 30% eram obesas)³⁶. Estudos mais recentes também reportam que o IMC materno elevado estaria associado a maior risco de excesso de peso nesta população. Entre estes está um estudo retrospectivo francês, realizado com 54 sobreviventes de LLA, que encontrou apenas dois fatores de risco, o excesso de peso ao diagnóstico e o excesso de peso materno³⁷. Esses achados são semelhantes àqueles dos estudos conduzidos com crianças e adolescentes saudáveis que apontam para uma chance mais elevada de ocorrência de excesso de peso quando pelo menos um dos pais é obeso³⁸.

Embora a obesidade seja amplamente determinada pelo genótipo, a expressão genotípica depende de fatores ambientais, como dieta e estilo de vida. Por conta de todos os efeitos tardios do tratamento oncológico, há uma preocupação apropriada quanto ao estado nutricional e níveis de atividade física. Sobreviventes de LLA, mesmo tratados com protocolos mais modernos, não praticam exercício suficiente e apresentam baixa aptidão física como seqüela do tratamento recebido. A redução na prática de atividade física deve-se à morbidades musculoesqueléticas, disfunções neurológicas, cardíacas, pulmonares, do sistema sensorial e endócrino³⁹⁻⁴¹.

Quanto aos hábitos alimentares, a população de sobreviventes do câncer na infância relata consumir menos do que as quantidades recomendadas de frutas e vegetais. Também referem ingerir alta porcentagem de gorduras saturadas e carboidratos refinados. Embora a má qualidade da dieta desta população tenha sido documentada, os comportamentos alimentares envolvidos nesse processo ainda precisam ser mais estudados^{42,43}.

Um fator pouco explorado é a adoção dos pais por um estilo de vida sedentário e com alimentação mais permissiva após o diagnóstico de câncer. Estes fatores psicossociais juntamente às tendências epidêmicas da obesidade na infância podem ter um impacto sobre o estilo de vida após tratamento. Assim, é importante que medidas adotadas para prevenir o ganho ponderal excessivo nesta população sejam direcionadas não apenas para os sobreviventes, mas sobretudo para suas famílias²⁷.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo de corte transversal.

4.2 População

Pacientes com diagnóstico prévio de LLA em acompanhamento regular com a Endocrinologia Pediátrica no ambulatório da Oncologia Pediátrica do Hospital Martagão Gesteira (Salvador – Bahia), entre outubro de 2016 e dezembro de 2021.

4.3 Critérios de Elegibilidade

4.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes que finalizaram tratamento curativo de LLA na infância ou adolescência;
- Pacientes que tenham finalizado o tratamento oncológico há, no mínimo, 12 meses da consulta com endocrinologista;
- Pacientes de ambos os sexos;
- Pacientes com idades entre 2 e 18 anos na primeira avaliação endocrinológica.

4.3.2 Critérios de Exclusão

- Crianças e adolescentes cujos representantes legais não concordaram com a participação no estudo, ou não assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido ou o Termo de Assentimento;
- Pacientes submetidos a transplante de medula óssea;
- Pacientes com obesidade secundária às seguintes condições: Síndrome de Cushing, Osteodistrofia de Albright, Síndrome de Prader Willi e Síndrome de Bardet-Biedl.

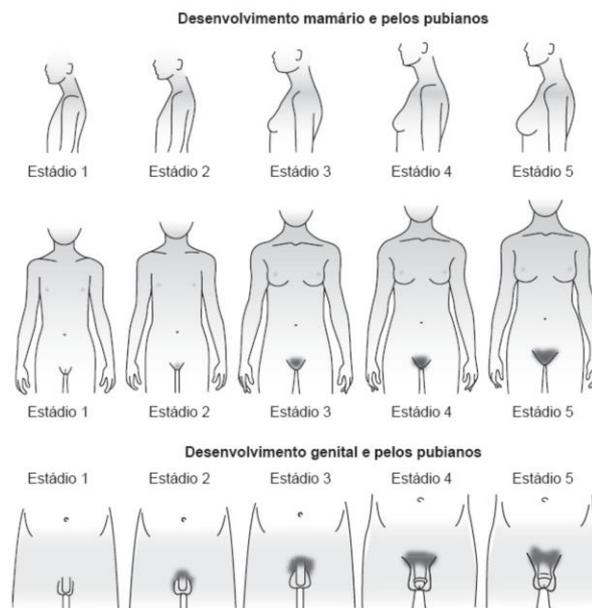
4.4 Aspectos clínicos e métodos de avaliação que foram estudados

4.4.1 Aspectos da Anamnese e Exame Físico

Os participantes foram encaminhados para o ambulatório de endocrinologia pediátrica após avaliação do oncologista clínico assistente. O acompanhamento endocrinológico fazia parte da rotina de seguimento de todos os pacientes após tratamento oncológico, no Hospital Martagão

Gesteira. Na consulta inicial, foram verificados estatura, peso, circunferência abdominal e pressão arterial (PA). Foi também avaliado o estadiamento puberal pelos critérios de Marshall – Tanner (Figura 1) para que pudessem ser dicotomizados em pré-púberes (Estádio 1) e púberes (a partir do Estádio 2). As medições antropométricas foram efetuadas com as crianças vestindo roupas leves e sem sapatos.

Figura 1 – Estadiamento puberal. Critérios de Marshall-Tanner



Fonte: Sales P, Halpern A, Cercato C⁴⁴.

A estatura foi mensurada em duplicata com precisão de 0,1 cm. O peso foi aferido através de uma balança digital com capacidade de 2 a 150 kg e precisão de 0,1 kg. A média das duas medições da estatura foi usada para calcular o IMC [$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$]. Os pacientes foram classificados segundo as faixas de Z-score do IMC (curvas do IMC estabelecidas para cada sexo e idade), utilizando os parâmetros das curvas para a população definidas pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 2007⁴⁵, para a faixa etária acima de 5 anos.

O estado nutricional das crianças foi categorizado de acordo com o Z-score do IMC: magreza extrema (Z-score abaixo de -3), magreza (Z -score: entre -3 e -2), eutrofia (Z -score: entre -2 e +1), sobrepeso (Z -score: entre +1 e +2), obesidade (Z -score: entre +2 e +3) e obesidade grave (Z-score acima de +3). Uma segunda categorização foi realizada para avaliação dos pacientes quanto ao excesso de peso em que se considerou excesso de peso todos aqueles com sobrepeso, obesidade ou obesidade grave.

A circunferência do abdome foi aferida através de uma fita métrica inelástica graduada em centímetros. O ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista íliaca-ântero superior foi o ponto de referência. O paciente encontrava-se em posição vertical, com o abdome relaxado ao final de uma expiração suave.

Para comparar a distribuição de percentis da circunferência abdominal, optou-se por utilizar o padrão norte-americano descrito por Fernandez, em 2004 (Figura 2)⁴⁶. Considerou-se aumentados os valores acima do percentil 90 para ambos os sexos.

Figura 2 – Valor de distribuição de percentis da circunferência abdominal todas as crianças e adolescentes, de acordo com o sexo

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Fonte: Fernández JR et al.⁴⁶

A pressão arterial foi aferida no braço direito, através de esfigmomanômetro aneróide, com braçadeiras adequadas para o tamanho dos pacientes. Os pacientes estavam sentados, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, bexiga vazia e descansados por mais de 5 minutos. Como referência, foram utilizados os valores preconizados pelo Departamento de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Normotensão foi definida como PA < P90 para sexo, idade e altura nos menores de 13 anos de idade e PA sistólica < 120 e PA diastólica < 80 mmHg para idade ≥ 13 anos.⁴⁷

O acompanhante do paciente durante a consulta (pai, mãe e/ou avós) teve o seu peso, estatura e IMC aferidos. A variável antecedente familiar de obesidade foi definida se apresentassem obesidade (IMC maior ou igual a 30 kg/m²).

4.4.2 Aspectos do regime terapêutico recebido para a LLA

Os protocolos de tratamento e todo o regime terapêutico utilizados para a doença de base foram coletados através de revisão de prontuário. Foram identificados três protocolos de tratamento: Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-1999 (GBTLI99)⁴⁸, Berlin-Frankfurt-Muenster-backbone (BFM) 2002⁴⁹ e BFM 2009⁵⁰. Nestes protocolos de tratamento, havia equivalência da prednisona e da dexametasona quanto ao efeito glicocorticoide. As medicações que estavam em uso no momento da avaliação clínica foram registradas no prontuário.

4.4.3 Aspectos laboratoriais e radiológico

Os pacientes realizaram coleta de sangue através de punção venosa para dosagem sérica de: Colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicemia em jejum (mg/dL); hemoglobina glicada (A1c %) pelo método HPLC (cromatografia líquida de alta performance); insulina (uUI/mL), TSH (μUI/mL) e T4 livre (ng/dL) por eletroquimioluminescência.

Os valores de referências adotados foram adequados para a faixa etária dos pacientes de acordo com a metodologia estabelecida pelo laboratório do hospital. Foram considerados normais os seguintes resultados: TSH: 0,400 – 5,200 μUI/mL (15 meses a 5 anos) e 0,300 – 4,200 μUI/mL (6 a 19 anos); T4L: 0,70 – 1,80 ng/dL; Insulina: 2,6 – 12 uUI/mL; HbA1c: Inferior a 5,7%; Glicemia 70 – 99 mg/dL. Já para o perfil lipídico, foram adotados os valores de referência da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2017), em que se consideraram normais os valores de triglicérides < 75 mg/dL (0 – 9 anos) e < 90 mg/dL (10 – 19 anos); colesterol total < 170 mg/dL; LDL < 110 mg/dL; HDL > 45 mg/dL⁵¹.

O cálculo do HOMA-IR (*homeostatic model assessment*) foi realizado com base nas dosagens de insulina e glicose de jejum para aferição da resistência insulínica. Foi utilizado como valor de ponto de corte para o HOMA-IR > 4,07 para adolescentes púberes e > 2,91 para os não púberes⁵².

A radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea foi determinada pelo método de Greulich-Pyle⁵³.

4.5 Cálculo Amostral

Foi seguido o objetivo primário de um estudo descritivo. Considerando-se uma prevalência estimada de 30% de excesso de peso pós-tratamento de LLA, foram necessários 127 pacientes para estimar a prevalência de excesso de peso nesta amostra, com 8% de precisão e alfa de 5%. Não foram consideradas as perdas de pacientes nessa amostra de conveniência. O cálculo amostral foi realizado em calculadora específica (WinPepi Versão 11.65 de 2016).

4.6 Variáveis de estudo

As seguintes variáveis foram estudadas: sexo; idade no diagnóstico da LLA em anos; tipo de LLA; tipo de protocolo de tratamento quimioterápico recebido; tratamento com radioterapia; tempo total de tratamento oncológico e tempo fora de terapia em anos; antecedente familiar de obesidade; idade; peso; altura; IMC; estadiamento puberal; circunferência abdominal; e pressão arterial na consulta endocrinológica. Além disso, foram observados os resultados dos seguintes exames laboratoriais e de imagem: Colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, glicemia em jejum, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), Hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e idade óssea (Ficha de coleta de dados disponível em “Anexos A”).

4.7 Análise estatística

Os resultados foram descritos com medidas de tendência central e dispersão para variáveis numéricas e frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. Para testar a associação entre as variáveis nominais, foram realizados o teste exato de Fisher ou qui-quadrado, quando apropriado. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$. As informações estudadas foram analisadas com o programa IBM SPSS versão 26.6⁵⁴.

4.8 Aspectos éticos

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências em 16/08/2021, CAEE 48166121.5.0000.5544 (documento

disponível em “Anexo B”). No momento da avaliação clínica, os participantes receberam as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Por se tratar de crianças e adolescentes, estes foram solicitados a assinar o Termo de Assentimento (documentos disponíveis em “Anexo C”).

5 RESULTADOS

Foram incluídos 128 pacientes sobreviventes de LLA, 74 (57,8%) do sexo masculino, 116 (92,1%) sobreviventes de LLA-B, predominantemente tratados pelo protocolo GBTLI99 (43,8%)(Tabela 1). A média de idade ao diagnóstico de leucemia foi de $5,6 \pm 3,2$ anos. Na amostra, oito (6,3%) realizaram radioterapia craniana.

O tempo do tratamento oncológico variou entre 2,0 e 2,6 anos. O tempo entre a conclusão deste tratamento e a primeira avaliação endocrinológica teve mediana de 4 anos, estando 52,5% dos pacientes entre 1 e 4 anos fora de terapia e 47,5% acima de 4 anos.

Tabela 1 – Características clínicas e do tratamento dos sobreviventes de LLA.

Variável	n 128	%
Sexo		
Masculino	74	57,8
Faixa etária		
Criança	119	93,0
Adolescente (≥ 12 anos)	9	7,0
Tipo de LLA		
Células B	116	92,1
Células T	10	7,9
Protocolo de tratamento		
GBTLI 99	56	43,8
BFM 2002	31	24,2
BFM 2009	41	32,0
Radioterapia		
Não	120	93,8

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; GBTLI 99 = Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-1999; BFM 2002 = Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone de 2002; BFM 2009 = Berlin-Frankfurt-Muenster-backbone de 2009.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

No momento da avaliação endocrinológica, a média de idade era de $12,3 \pm 3,4$ anos e a maioria já estava em puberdade (68,5%). Não foram detectados casos de puberdade precoce nem de atraso puberal. Cinquenta por cento apresentavam histórico de familiares de primeiro e/ou segundo grau com obesidade. As características da amostra durante a consulta endocrinológica estão descritas na tabela 2.

Quarenta e cinco (35,2%) pacientes apresentavam excesso de peso. Destes, 26 (20,3%) foram classificados como sobrepeso, 15 (11,7%) como obesidade, e 4 (3,1%) como obesidade grave. Setenta e nove (IC 95%, 61,7%) pacientes eram eutróficos, quatro estavam com magreza (3,1%) e nenhum com magreza extrema. Trinta e três (27,5%) pacientes tinham circunferência abdominal alterada (>P90) (Tabela 2).

A pressão arterial sistólica média foi de 106,3 mmHg \pm 14,8 e a diastólica de 68,6 mmHg \pm 11,6. Analisada a PA de acordo com sexo, idade e altura, nenhum caso de alteração pressórica foi encontrado.

Tabela 2 – Características clínicas de sobreviventes de LLA na consulta endocrinológica.

Variáveis	n=128	%
Faixa etária na consulta		
Criança	50	39,1
Adolescente (\geq 12 anos)	78	60,9
IMC		
Magreza extrema	0	0
Magreza	4	3,1
Eutrofia	79	61,7
Sobrepeso	26	20,3
Obesidade	15	11,7
Obesidade grave	4	3,1
Circunferência abdominal		
Normal	87	72,5
Alterado (> P90)	33	27,5
Tanner		
Pré púbere	40	31,3
Púbere	87	68,5
Excesso de peso		
Sim	45	35,2

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; IMC = Índice de Massa Corpórea; P90 = Percentil 90%.

Fonte: Elaborada pela autora (2023)

Na tabela 3 estão descritas as características laboratoriais da amostra estudada. Foi verificada frequência de 31,4 % de elevação do HOMA -IR. Os perfis lipídico, glicêmico e função tireoidiana não apresentaram alterações significativas.

Tabela 3 – Características laboratoriais de sobreviventes de LLA

Variáveis	Média	Desvio padrão
Colesterol total (mg/dL)	170,7	32,6
LDL (mg/dL)	104,4	29,6
HDL (mg/dL)	48,8	12,9
TG 1 (mg/dL)	85,9	14,4
TG 2 (mg/dL)	83,8	7,6
Glicemia (mg/dL)	90,3	6,6
HbA1c (%) *	5,1	4,9-5,3
Insulina (uUI/mL) *	10,2	6,9-16,5
HOMA-IR*	2,1	1,4-3,4
TSH (microUI/mL)	2,2	1,1
T4L (ng/dL)	1,2	0,2

* Mediana e intervalo interquartil.

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; TG 1 = Triglicérides até 9 anos de idade; TG 2 = Triglicérides de 10 a 18 anos de idade; HbA1c = Hemoglobina glicada; HOMA -IR = Índice *homeostatic model assessment for insulin resistance*; TSH = Hormônio estimulador da tireóide; T4L = Tiroxina livre.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Observou-se que indivíduos com antecedentes familiares de obesidade apresentaram maior frequência de excesso de peso que aqueles sem antecedentes (56,3% vs 14,1%; $p < 0,001$). Não foram observadas diferenças entre presença de excesso de peso e sexo, tipo da LLA, protocolo de tratamento utilizado e tempo após fim do tratamento (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre variáveis clínicas e excesso de peso de sobreviventes de LLA.

Variáveis	Excesso de peso		
	n	%	p-valor
Sexo			0,457
Feminino	17	31,5	
Masculino	28	37,8	
AF obesidade			<0,001
Não	9	14,1	
Sim	36	56,3	
Tempo fim do tratamento			0,826
1 – 4 anos	22	34,9	
> 4 anos	21	36,8	
Tipo de LLA			0,163
Células B	43	37,1	
Células T	1	10,0	
Protocolo de tratamento			0,924
GBTLI 99	20	35,7	
BFM 2002	10	32,3	
BFM 2009	15	36,6	

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda ; AF = antecedente familiar; LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; GBTLI 99 = Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-1999; BFM 2002 = Berlin-Frankfurt-Muenster-backbone de 2002; BFM 2009 = Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone de 2009.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Também foi observado que indivíduos com antecedentes familiares de obesidade apresentaram maior frequência de circunferência abdominal aumentada que aqueles sem antecedentes (24%

vs 15%; $p = 0,002$). Não foram observadas diferenças entre presença de circunferência abdominal aumentada e sexo, tipo da LLA, protocolo de tratamento utilizado e tempo após fim do tratamento (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação entre variáveis clínicas e circunferência abdominal de sobreviventes de LLA.

Variáveis	Circunferência Abdominal Aumentada		
	n	%	p-valor
Sexo			0,173
Feminino	11	21,2	
Masculino	22	32,4	
AF obesidade			0,002
Não	9	15,0	
Sim	40	24,0	
Tempo fim do tratamento			0,392
1 – 4 anos	18	30,0	
> 4 anos	15	27,8	
Tipo de LLA			0,440
Células B	32	29,1	
Células T	1	12,5	
Protocolo de tratamento			0,457
GBTLI 99	13	24,1	
BFM 2002	7	24,1	
BFM 2009	13	35,1	

AF = antecedente familiar; LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda; GBTLI 99 = Grupo Brasileiro para Tratamento de Leucemia na Infância-1999; BFM 2002 = Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone de 2002; BFM 2009 = Berlin-Frankfurt-Muenster- backbone de 2009.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

6 DISCUSSÃO

Os achados deste estudo indicaram uma elevada prevalência de excesso de peso (35,2%) nas crianças e adolescentes sobreviventes de LLA. Estes achados estão alinhados com outros estudos brasileiros, assim como de outros países. Os números refletem a magnitude do problema, uma vez que o excesso de peso no final do tratamento foi superior ao correspondente da população brasileira de 5 a 9 anos (29,3%)⁵⁵ e de 12 a 17 anos (25,5%)⁵⁶, em geral.

Na consulta endocrinológica, o excesso de peso teve frequência semelhante à relatada por Alves et al.¹³ (38,3%), também com crianças brasileiras. Na literatura internacional, encontram-se prevalências ainda mais elevadas, como as evidenciadas por Asner et al. (48%) e Breene et al. (47.2%)^{57,58}. Entretanto, é relevante destacar que diferenças podem ser atribuídas à diversidade de protocolos, definições de excesso de peso e pequeno tamanho amostral^{26,30}.

À medida que a prevalência de obesidade infantil e, conseqüentemente, de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando, cresce o interesse pela resistência à insulina (RI), conhecida precursora e fator de risco para DM2⁵⁸. A RI é definida como a incapacidade da insulina plasmática, em concentrações usuais, em manter níveis séricos adequados de glicose⁵⁹. Um método simples de aferição da RI (frequentemente usado na população pediátrica) é o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). No presente estudo, foi verificada uma frequência de 31,4% de elevação do HOMA-IR. Esse percentual é semelhante ao encontrado em outros trabalhos com sobreviventes de LLA^{61,62}.

Em relação à população pediátrica geral, estudo brasileiro realizado em 2014 encontrou elevação do HOMA-IR em 33,2 % de crianças e adolescentes com obesidade⁶². Não foi encontrado na literatura percentual de resistência insulínica em crianças eutróficas e sem antecedentes patológicos. É importante ressaltar que os estudos que analisam resistência insulínica na pediatria são de difícil comparação, pois utilizam pontos de corte diferentes, em grupos heterogêneos quanto ao estadiamento puberal.

A disfunção do tecido adiposo é um desequilíbrio na produção de adipocinas pró e anti-inflamatórias levando à RI, alteração endotelial e, eventualmente, ao DM2 e doenças vasculares. Existe uma forte relação entre a quantidade de tecido adiposo e a sua disfunção. A quantidade de tecido adiposo, que pode ser medida pela circunferência da abdominal, está relacionada às concentrações plasmáticas de adipocinas, às características morfológicas do

tecido adiposo e ao desenvolvimento da síndrome metabólica⁶³. Neste estudo, encontrou-se 27,5% dos pacientes com circunferência abdominal aumentada (>P90) – todos faziam parte do grupo com excesso de peso. Foi optado por utilizar como pontos de corte da CA os propostos pelo estudo de Fernández (2004)⁴⁶ devido à ausência de valores de referência brasileiros na faixa etária pediátrica. A análise de dados do Estudo de Risco Cardiovascular em Adolescentes (“ERICA”), um estudo multicêntrico, de base escolar, transversal em todo o Brasil, trará a possibilidade de desenvolver distribuições de CA por sexo, idade e altura em adolescentes brasileiros⁶⁴. Contudo, esses dados ainda não foram publicados.

As evidências de risco de obesidade após tratamento de LLA com protocolos mais antigos, que incluem RxT craniana (≥ 18 Gy) associada a quimioterapia sistêmica, são bem documentadas. No entanto, após a década de 1990, a RxT foi substituída por protocolos que incluem quimioterapia intratecal, quimioterapia sistêmica mais intensa e uso de corticoide em elevada dosagem. A RxT craniana, atualmente, é restrita a pacientes de alto risco de recaída da doença no SNC. Apesar dessas mudanças, alguns estudos ainda mencionam o risco de obesidade apesar da utilização dos protocolos mais modernos^{28,39}. Esses dados, de fato, sugerem que os sobreviventes de LLA tratados após a década de 1990 permanecem com maior risco de sobrepeso do que a população em geral.

Como os fatores de risco de excesso de peso podem ter repercussões na saúde a longo prazo, eles merecem ser pesquisados. Os possíveis fatores de risco associados ao excesso de peso em sobreviventes de LLA vêm sendo extensivamente estudados, mas permanecem controversos. Em 2014, numa metanálise envolvendo publicações dos últimos 35 anos, Zhang et al.²⁶ concluíram que, embora a obesidade tenha uma alta prevalência nessa população, esta não está relacionada às características do paciente (sexo, idade e estado nutricional ao diagnóstico) ou às características do tratamento (RxT e corticoterapia).

A análise dos fatores associados na presente amostra não demonstra que o excesso de peso tenha associação com o tipo de leucemia ou com o tratamento recebido. Porém foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o excesso de peso e o antecedente familiar de obesidade. O antecedente familiar é muito importante na determinação da obesidade e o resultado do presente estudo é concordante com os da literatura. Em estudo de uma amostra de 699 crianças escolares no segundo maior município da Bahia, Oliveira et al. identificaram a obesidade dos pais como fator de risco significativo no desenvolvimento do

sobrepeso/obesidade infantil, sobretudo quando os dois genitores apresentavam essa condição – Filhos de pais obesos apresentavam 3,5 vezes mais chances de exibirem excesso de peso⁶⁶. O fator genético é causa suficiente para determinar a obesidade, mas nem sempre é necessário. Este fator é fortemente influenciado pelo ambiente em que as crianças vivem, e sabe-se que o estilo de vida adotado pelos pais geralmente é transferido para os filhos, o que perpetua o fenótipo de sobrepeso^{37,65,66}. Vale ressaltar que associação entre antecedente familiar e obesidade também foi demonstrada com aumento da circunferência abdominal, o que reforça o papel da história familiar da gênese da obesidade, seja ela global ou centrípeta.

Estudos que avaliam as influências parentais sobre o padrão alimentar e o estado nutricional da criança (incluindo crenças, atitudes e práticas dos pais) não são facilmente encontrados para a população oncológica pediátrica³⁸. Entretanto, pesquisas em crianças hígdas demonstram que o comportamento de alimentação dos pais está diretamente relacionado à ingesta calórica e ao IMC das crianças⁴⁸. É relevante registrar que, no sentido de minimizar a perda ponderal na doença, existe uma tendência a dispensar maior oferta calórica às crianças e adolescentes diagnosticados com LLA que, muitas vezes, perduram anos após o fim do tratamento^{65,67,68}.

A população deste estudo é predominantemente usuária do Sistema Único de Saúde, o que pode estar associado a um nível socioeconômico mais baixo. É sabido que nesse grupo populacional existe maior procura por alimentos ricos em carboidratos e gordura saturada, devido ao seu menor custo, o que poderia justificar a elevada prevalência de excesso de peso. Somadas a esses aspectos, outras características negativas dos padrões de consumo alimentar em todo o país e em todas as classes de renda são a participação insuficiente de frutas, verduras e legumes na alimentação⁶⁹. Estar atento à qualidade dos alimentos consumidos pode modificar a estratégia de intervenção, e direcioná-la não só para a criança/adolescente, mas permitir que inclua a família. São necessários estudos que analisem o comportamento alimentar destas famílias e que possam fornecer mais esclarecimentos sobre a obesidade em sobreviventes de LLA.

Em 2013, Hudson et al mostraram que, entre os sobreviventes de câncer infantil, apenas 50% do risco de se tornar obeso estava associado à exposição ao tratamento, sugerindo que fatores de risco modificáveis deveriam ser investigados⁹. Um desses seria o estilo de vida, que inclui nível de atividade física e hábitos alimentares.

No trabalho atual, foram estudados as crianças e os adolescentes curados da LLA em um importante ambulatório especializado na Bahia. A importância da presente pesquisa é a demonstração da elevada frequência de excesso de peso e de circunferência abdominal aumentada nesse grupo. Com esse conhecimento, pode-se traçar planos e diretrizes para abordagem adequada da obesidade, já nessa oportunidade, para evitar complicações futuras. Sabemos que a obesidade é uma doença crônica e multifatorial que acarreta prejuízos à saúde individual e eleva os gastos do sistema público de saúde. Tratando-se de pacientes menores de idade, é fundamental a orientação dos cuidadores em relação aos hábitos alimentares, prática de atividade física e cuidados com a saúde mental.

Uma limitação do estudo foi não ter acesso ao estado nutricional dos pacientes antes e durante o tratamento da LLA. Quando realizada análise dos fatores associados à obesidade, encontramos na literatura que o excesso de peso basal é sugerido como um dos principais fatores associados ao excesso de peso após o tratamento^{7,68}. Portanto, o período de tratamento seria uma fase crítica para a intervenção nutricional e prevenção de complicações futuras. Love et al.⁷⁰ sugerem que os médicos devem se concentrar em maneiras de minimizar o ganho de peso durante a terapia, em vez de esperar que o tratamento seja concluído.

Outra limitação é que não foi utilizada uma população de crianças submetidas a um único protocolo terapêutico, e, assim, determinar a existência de outros fatores que possam contribuir para a obesidade. Além disso, no presente estudo não foi discriminado se o antecedente familiar de obesidade era de origem materna ou paterna. Por outro lado, estudos observacionais fornecem fortes evidências de que associações entre obesidade materna e/ou paterna aumenta o risco de obesidade dos filhos^{66, 71}.

Embora fosse desejável um grupo controle com pareamento mínimo por sexo e faixa etária, isso não foi possível, uma vez que a Oncologia Pediátrica do Hospital Martagão Gesteira é um serviço terciário, contudo esta limitação não invalida os resultados apresentados, tendo em vista que estes foram comparados com os da população geral com mesmo perfil sociodemográfico e de sobreviventes de LLA de outros centros.

7 CONCLUSÃO

No presente estudo, foi constatada elevada prevalência de excesso de peso numa amostra de crianças e adolescentes pós-tratamento de leucemia (de um serviço especializado em tratamento do câncer da rede pública de Salvador – BA), bem como associação do excesso de peso e circunferência abdominal aumentada com o antecedente familiar de obesidade. Entretanto, não foi encontrada associação entre o excesso de peso e algumas características do paciente (como sexo e idade), da doença (tipo celular da LLA) ou do tratamento recebido (protocolo; radioterapia craniana; corticoterapia), sugerindo que o desenvolvimento do excesso de peso nessa população apresenta associação com características genéticas e ou epigenéticas, mas não a fatores diretamente relacionados a LLA.

Assim, o olhar cuidadoso para a obesidade infantil (que reconhecidamente aumenta o risco de câncer e de inúmeras doenças associadas), especialmente numa população pediátrica específica, como os sobreviventes de leucemia, se torna uma necessidade e um grande desafio nos dias atuais.

REFERÊNCIAS

1. Brown AL, Lupo PJ, Danysh HE, et al. Prevalence and predictors of overweight and obesity among a multiethnic population of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a cross-sectional assessment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 August; 38(6):429-436.
2. Florent Malard, Mohamad Mohty. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020; 395:1146-6.
3. Rudin S, Marable M, Huang RS. The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics, Proteomics Bioinforma*. 2017; 15:82-93.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
5. Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer- leucemia. Instituto Nacional do Câncer, 2021 mar. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-decancer/leucemia>.
6. Landier W et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2216-2222.
7. Bassem IR et al. Obesity in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1183-1189.
8. Oeffinger KC et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1572-1582.
9. Hudson MM et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013; 309(22):2371-2381.
10. Gibson et al. Obesity and Metabolic Syndrome among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 April; 17(4): 17. doi:10.1007/s11864-016-0393-5
11. Oeffinger KC 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):1359-65. Citado em: PubMed: 12663727.

12. Garmey EG 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):4639–45. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3527. Citado em: PubMed: 18824710.
13. Alves JGB, Pontes CMA, Lins MM. Excesso de peso em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda – estudo de coorte. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; 31 (6): 427-431.
14. Farber S et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroil-glutamic acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine.* 1948; 238:787-92.
15. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. Bras. Saúde materno infantil.* 2002 jan-abr; 63-68.
16. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(6):1541-1552.
17. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020; 105(11):2524-2539.
18. Sklar CA 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.
19. Sainsbury CPQ, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from ALL. *Arch Dis Child.* 1985; 60:832-836.
20. Didi M et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr.* 1995; 127:63–67.
21. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:294–299.
22. Schell MJ et al. A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1992; 10:128–133.
23. Odame I et al. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1994; 71:147-149.

24. Marky I et al. A longitudinal study of growth and growth hormone secretion in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1991; 19:258–264.
25. Crowne EC et al. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. *Clin Endocrinol.* 1992; 36:59–68.
26. Zhang FF et al. Obesity in Pediatric ALL Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* 2014; 133(3):704-715.
27. Zhang FF et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pedia Blood Cancer.* 2014; 61(7):1263-1269.
28. Touyz L et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64: e26344.
29. Withycombe JS et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: A report from the Children’s Oncology Group. *Pedia Blood Cancer.* 2015; 62(3):434–439.
30. Lughetti et al. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics.* 2012; 38:4.
31. Miachon AA, Castro AM, Junior GG. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(2): 190-200.
32. Kohler JA et al. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial radiation. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75(6):433–440.
33. Hino M et al. Leptin receptor and leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2000; 36(5-6):457-61.
34. Siviero-Miachon AA et al. Adipokines in young survivors of childhood acute lymphocytic leukemia revisited: beyond fat mass. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 25:174-181.
35. Sales P, Halpern A, Cercato C. *O essencial em endocrinologia.* 1. ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016.
36. Shaw MP et al. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 17(3):231-237. doi:10.1080/088800100276406.

37. Karakurt H et al. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. *Pediatr Hematol and Oncol.* 2012; 29: 551-561.
38. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body- mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017, 390:2627–2642.
39. Ness KK et al. Physical performance limitations in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clinic Oncol.* 2009 maio 10; 27(14): 2382-2389.
40. Nayaiger T, Barr R.D. Physical Activity in Long-term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood and Adolescence: A Cross-sectional Cohort Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39:15-19.
41. Chardon ML, Pinto S. Eating behaviors and dietary quality in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68:e28811.
42. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in childhood cancer survivors: call for early weight management. *Adv Nutr.* 2015; 6(5):611-619.
43. Enes CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Rev Bras Epidemiol.* 2010; 13(1):163-171.
44. Sales P, Halpern A, Cercato C. O essencial em endocrinologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca; 2016.
45. World Health Organization. Child growth standards. Disponível em: www.who.int/tools/child-growth-standards/standards.
46. Fernández JR et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African American, European-American, and Mexican American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145(4):439-44.
47. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Departamento Científico de Nefrologia. Manual de Orientação. Hipertensão arterial na infância e adolescência. 2019 abr.; (2). Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO - Hipertensao Arterial Infanc e Adolesc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO_-_Hipertensao_Arterial_Infanc_e_Adolesc.pdf).

48. Caze MO, Bueno D, Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev HCPA*. 2010; 30(1): 5-12. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/23680>.
49. Stary J et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 174–184.
50. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009 ago. Disponível em: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
51. Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(Supl.1): 76.
52. Barreiro-Ribeiro F et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype indicates insulin resistance in adolescents according to the clamp technique in the BRASM study. *Child Obes*. 2016 Dec; 12(6): 446-454.
53. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2. ed. Stanford: Stanford University Press; 1959. 256 p.
54. SPSS [Internet]. [cited 2022 Feb 8]. Disponível em: <https://www.ibm.com/br-pt/products/spss-statistics>.
55. Ministério da Saúde. Atlas da Obesidade Infantil no Brasil, 2019. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca>.
56. Bloch KV et al. ERICA: Prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* 2016; 50(suppl 1):9s.
57. Breene RAL et al. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. *Br J Cancer*. 2011; 104(5):746-749. doi: 10.1038/bjc.2011.16.
58. Asner S et al. Obesity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr blood cancer*. 2008; 51(1):118-122. doi:10.1002/pbc.21496.
59. Van der Aa MP et al. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(2): 123-131.

60. Hernandez LM, Blazer DG (edits.). *Genes, Behavior, and the Social Environment: Moving Beyond the Nature/Nurture Debate*. Washington 2006.
61. Tonorezos ES et al. Adipokines, Body Fatness, and Insulin Resistance Among Survivors of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan; 58(1): 31-36.
62. Romualdo MC, de Nóbrega FJ, Escrivão MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2014; 90:600-7.
63. Schrover IM, Spiering W, Leirner T, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction: clinical relevance and diagnostic possibilities. *Horm metab res*. 2016 pr; 48(4):213-25.
64. Bloch et al. The study of cardiovascular risk in adolescents – ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. *BMC Public Health* (2015) 15:94.
65. Anzman SL, Birch LL. Low inhibitory control and restrictive feeding practices predict weight outcomes. *J Pediatr*. 2009; 155:651–656.
66. Oliveira AM et al. Influence of the family nucleus on obesity in children from northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2007; 7:235.
67. Cohen J et al. Dietary intake after treatment in child cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58:752-757.
68. Lemay V et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42:53–60.
69. Santos R.D., Gagliardi A.C.M., Xavier H.T., Magnoni C.D., Cassani R., Lottenberg A.M. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1Supl.3):1-40.
70. Love E et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(7):1204-1209.
71. Godfrey KM et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(1): 53–64.

EXCESSIVE WEIGHT IN SURVIVORS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: WHAT'S GOING ON WITH CHILDREN AND ADOLESCENT IN NORTHEAST BRAZIL?

Authors: Caroline Kupsch Medrado¹, Lucas Rodrigo Gomes de Carvalho², Ana Marice Teixeira Ladeia³.

¹ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3784-4541>. E-mail: carolkupsch@gmail.com (corresponding author)

² Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-3000>. E-mail: lucascarvalho17.2@bahiana.edu.br

³ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-7401>. E-mail: analadeia@uol.com.br

ABSTRACT:

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric malignancy. Therapeutic advances increased survival rates to more than 90% at 5 years. However, this treatment may have unfavorable consequences. Obesity is a well-recognized late effect in these survivors, which increases cardiovascular morbidity and mortality. This research aims to describe the prevalence of excessive weight in ALL survivors, to test the association between clinical, laboratory and treatment characteristics and excessive weight.

Method: Cross-sectional study including ALL survivors from a tertiary pediatric oncology hospital in Bahia. Results were described with measures of central tendency and dispersion for numeric variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. To test the association between ALL and excessive weight, Fisher's exact test or chi-square test were performed, when appropriate. P values < 0.05 were considered significant.

Results: We evaluated 128 patients with a mean age of 12.3 ± 3.4 years, most of them male, predominantly submitted to the GBTLI99 protocol. Of the examined sample, 45 patients (35%)

had excessive weight, of which 26 (20.3%) overweight, 15 (11.7%) obesity and 4 (3.1%) severe obesity. There was an association between family history of obesity and excessive weight (56.3% vs 14.1%; $p < 0.001$), and between family history of obesity and increased waist circumference (24% vs 15%; $p = 0.002$) with no association with gender, type of ALL, treatment protocol used and time after the end of treatment.

Conclusion: In this sample, there was a high prevalence of excessive weight in children and adolescents after ALL treatment and an association of excessive weight and increased waist circumference with a family history of obesity.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Obesity, Childhood Cancer Survivors, excessive weight.

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric malignancy, accounting for nearly a quarter of all childhood cancers¹. While advances in treatment strategies have led to five-year survival rates approaching 90%¹, curative therapy for pediatric ALL is associated with an increased risk for numerous chronic health conditions². The St. Jude Lifetime Cohort Study report states that at 45 years of age, 95.5% of childhood cancer survivors have at least one chronic disease, including obesity^{2,3}. As obesity is known to contribute to an increased risk of hypertension, type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and premature death, it is imperative to develop and apply interventions in this at-risk population. However, effective intervention strategies for ALL survivors requires a clear understanding of those who are at greatest risk of becoming obese and the mechanisms of obesity in survivors⁴.

Some etiologic mechanisms have been proposed, including patient characteristics and treatment received^{5,6}. Nevertheless, the factors related to excess weight in patients treated even with the most modern protocols have not yet been fully elucidated⁶.

Even so there are few studies reporting this risk in developing countries especially in Brazil in which the problem of dietary deficiency was rapidly shifting to one of dietary excess in last decades. The aim of this study was (1) to assess the frequency of excessive weight in children and adolescents survivors of ALL, (2) to identify the clinical and laboratory findings of these individuals and (3) to test their association with excess weight gain in an important public

hospital that is reference in childhood cancer in Bahia – Brazil. We intend to contribute for evidence about the characteristics of ALL survivors in Brazilian children.

MATERIAL AND METHODS

This is a cross-sectional study based on a convenience sample of 128 patients with a previous diagnosis of ALL, in regular follow-up with pediatric endocrinology at *Martagão Gesteira* Hospital, in Salvador, Bahia, from October 2016 to December 2021. The primary objective of a descriptive study was followed. Considering an estimated prevalence of 30% of excessive weight after ALL treatment, 127 patients were needed to estimate the prevalence of excessive weight in this sample, with 8% precision and an alpha of 5%. The sample calculation was performed using a specific calculator (WinPepi Version 11.65 of 2016).

Patients, of both genders, were included if, at first endocrinological evaluation, aged between 2 and 18 years old, and had completed curative treatment for ALL at least 12 months before. Patients excluded from the study were those who undergone bone marrow transplantation, who had secondary obesity or any concomitant diseases that could serve as confounding factors, such as Cushing's syndrome and Prader Willi syndrome.

This study was approved by a local Research Ethics Committee under protocol 48166121.5.0000.5544, available at the “Plataforma Brasil”. Informed consent was obtained from all subjects and/or their families before enrollment in the study, after explaining the purpose of the study and the procedure.

Three treatment protocols for the underlying disease were identified using a medical record review: Brazilian Group of Childhood Leukemia Treatment-1999 (GBTLI 99)⁷, Berlin-Frankfurt- Münster-backbone (BFM 2002⁸ and BFM 2009⁹ protocols). In these treatment protocols, prednisone and dexamethasone were equivalent in terms of glucocorticoid effect.

Anthropometric and pubertal development data were obtained during the appointment with a pediatric endocrinologist. Anthropometric measurements were made with the children wearing light clothing and without shoes. Measurements of height were obtained in duplicate with an accuracy of 0.1 cm. Weight was measured using a digital scale with a capacity of 2 to 150 kg and an accuracy of 0.1 kg. The average of the two height measurements was used to calculate BMI [BMI = weight (kg)/height² (cm)]. The boys and girls were classified according to BMI Z-score ranges (BMI curves established for each gender and age), using the parameters of the population curves defined by the World Health Organization (WHO) in 2007¹⁰. The children's nutritional status was categorized according to BMI z-score. A second categorization was

performed: all overweight, obese, or severely obese individuals were considered as excessive weight. The waist circumference was measured using an inelastic tape measure graduated in centimeters. The reference point was the midpoint between the lower costal margin and the anterior superior iliac crest. Furthermore, the patient was upright, presenting a relaxed abdomen after a gentle exhalation. The reference value used was the North American standard described by Fernandez in 2004¹¹. Values over the 90 percentile were considered increased for both gender. Blood pressure was measured in the right arm using an aneroid sphygmomanometer, with appropriate cuffs for the patient's size. As a reference, we used the values recommended by the Department of Nephrology of the Brazilian Society of Pediatrics¹². The pubertal staging was also assessed using the Marshall and Tanner criteria to dichotomize into prepubertal (stage 1) and pubertal (from stage 2 on). The family history of obesity variable was defined if the father, mother and/or grandparents were obese.

Blood samples were collected after overnight 12-hour fasting to measure total cholesterol, Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), **high**-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) and fasting glucose (mg/dL); glycated hemoglobin (A1c %) by the HPLC method (high performance liquid chromatography); insulin ($\mu\text{UI}/\text{mL}$), TSH (mUI/mL) and free tiroxin T4L (ng/dL) by electrochemiluminescence.

The reference values from the Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis¹³ were adopted for the lipid profile. The HOMA-IR (homeostatic model assessment) calculation was based on fasting insulin and glucose levels to assess insulin resistance; the HOMA-IR cut-off point was > 4.07 for pubertal adolescents and > 2.91 for non-pubertal adolescents¹⁴. Hand and wrist radiography to evaluate bone age was determined by the Greulich-Pyle method¹⁵.

Statistical analysis: All statistical analyses were carried out using the Statistical Packages for Social Sciences (SPSS) software version 26.6¹⁶. The results were described with measures of central tendency and dispersion for numeric variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. Frequencies were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate. Statistical tests with a p -value < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among 128 ALL survivors patients, 74 (57.8%) were male, 43.8% were treated by GBTLI 99 protocol, 24.2% by BFM 2002, and 32% by BFM 2009. At diagnosis, the mean age was $5.2 \pm$

3.6 years, and 116 individuals (92.1%) presented an immunophenotypic classification of B-precursor ALL. In the sample, eight patients (6.3%) underwent cranial radiotherapy (Table 1).

The duration of treatment ranged from 2.0 to 2.6 years, with a median of 2.4 years; the time between concluding this treatment and the first endocrinological evaluation had a median of 4 years, with 52.5% of patients between 1 and 4 years out of therapy and 47.5% over 4 years.

At the endocrinological appointment, the mean age was 12.3 ± 3.4 years, and most patients were already in puberty (68.5%). Fifty percent had mother and/or father and/or grandparents with history of obesity. Forty-five (35.2%) patients presented with excessive weight. Of these, 26 (20.3%) were overweight, 15 (11.7%) obese, and 4 (3.1%) severely obese. Thirty-three (27.5%) patients had altered waist circumference ($>P90$) (Table 2).

The mean systolic blood pressure (BP) was $106,3 \pm 14,8$ mmHg, and the mean diastolic BP was $68,6 \pm 11,6$ mmHg. When BP was analyzed according to gender, age, and height, no blood pressure abnormalities were found. Increased HOMA-IR was identified in 31.4% of the individuals. The lipid and glycemic profiles and thyroid function were not significantly altered. Furthermore, no significant difference was found between bone ages and chronological ages. Table 3 shows the laboratory characteristics of the sample studied.

Individuals with a family history of obesity were observed to have a higher frequency of excessive weight than those without a family history (56.3% vs. 14.1%; $p < 0.001$). Besides, no differences were observed between the presence of excessive weight and gender, type of ALL, treatment protocol used, and time after the end of treatment (Table 4) Furthermore, it was observed that individuals with a family history of obesity had a higher frequency of increased waist circumference than those without a this family history (24% vs. 15%; $p = 0.002$). No differences were observed between the presence of increased waist circumference and gender, type of ALL, treatment protocol used, and time after the end of treatment (Table 4).

DISCUSSION

The findings of this study indicated a high prevalence of excessive weight (35.2%) in children and adolescents who survived ALL. These findings are according with other Brazilian studies, as well as from other countries. Moreover, the numbers reflect the magnitude of the problem since excessive weight at the end of treatment was higher than in the Brazilian population aged 5-9 years (29.3%)¹⁷ and 12-17 years (25.5%)¹⁸ in general.

At the endocrinological appointment, excessive weight had a frequency like that reported by Alves et al¹⁹ (38.3%) in a study with Brazilian children. In international literature, there are even higher prevalence, such as those reported by Asner et al. (48%) and Breene et al. (47.2%)^{20,21}. However, it is relevant to highlight that differences can be attributed to the diversity of protocols, excess weight definitions, and small sample size in these studies^{6,22}.

There is a strong relation between the quantity of adipose tissue and their dysfunction. Adipose tissue quantity, as measured with either BMI or waist circumference (WC) is related to plasma concentrations of adipokines, to morphologic characteristics of adipose tissue, and to the development of the metabolic syndrome²³. Given the importance of insulin resistance in the pathophysiology of metabolic syndrome, it is relevant to emphasize that we found 27.5% of patients with increased abdominal circumference (>P90) – all of whom were part of the excessive weight group. The present study also observed a 31.4% frequency of HOMA-IR elevation, a method to assess insulin resistance that is closely related to childhood obesity. This percentage is like that found in other studies with ALL survivors^{24,25}.

There is well-documented evidence linking the risk of obesity after ALL treatment with older protocols. However, after the 1990s, there was progress in therapies, with the development of protocols that include replacing cranial radiotherapy by intrathecal chemotherapy, more intense systemic chemotherapy, and the use of high-dose corticoids. Despite this changes and the use of the most modern protocols, some studies still mention the risk of obesity^{20,26}. The analysis of associated factors in the present sample does not show that excessive weight is associated with the type of leukemia or with the treatment received.

However, a statistically significant association was observed between excessive weight and family history of obesity. Family history is important in determining obesity and the result of the present study is consistent with those in the literature. In a study with a sample of 699 children in the second largest city in Bahia, Oliveira AL, et al²⁷, identified parental obesity as a significant risk factor in the development of childhood overweight/obesity, especially when both parents had this condition. - Children of obese parents were 3.5 times more likely to have excessive weight. The genetic factor is sufficient cause to determine obesity, but it is not always necessary. This factor is strongly influenced by the environment in which children live, and it is known that the lifestyle adopted by parents is generally transferred to their children, which perpetuates the overweight phenotype²⁷. It is important to notice that the association between a family history of obesity was also demonstrated with an increase in waist circumference, which reinforces the role of family history in the genesis of obesity, whether global or central,

thus suggesting the etiopathogenesis of obesity after treatment for ALL is not different from that of children in the general population.

Research in healthy children shows that the parents' eating behavior (i.e., the way and frequency they feed their children) is closely related to caloric intake and children's BMI²⁸. Thus, it is relevant to note that, to minimize weight loss during the disease, there is a tendency to provide more calories to children and adolescents affected by ALL, which often lasts for years after the end of treatment²⁹. Other possible contributing mechanisms to the development of excessive weight after ALL therapy are increased sedentary behavior and reduced physical activity³.

The strength of this study include that children and adolescents survivors of ALL of the main pediatric oncology center in Bahia were studied for the first time. Furthermore, the importance of this research is also the demonstration of the high frequency of excessive weight and increased abdominal circumference in this group. With this knowledge, plans and guidelines can be drawn up for an adequate approach to obesity, already at that time, to avoid future complications. We know that obesity is a chronic and multifactorial disease that causes damage to individual health and increases the costs of the public health system. In the case of childhood patients, guidance from caregivers regarding eating habits, physical activity and mental health care is essential.

This investigation presented some limitations: there was no systematic record of the nutritional status of patients before and during treatment for ALL. When analyzing factors associated with obesity, the literature suggests that excess baseline weight could be one of the factors associated with excess weight after treatment³⁰. Therefore, the treatment period would be critical for nutritional intervention and preventing future complications. Although a control group with minimal pairing by sex and age group was desirable, this was not possible since the Pediatric Oncology at *Martagão Gesteira* Hospital is a tertiary service, however this limitation does not invalidate the results presented, considering that they were compared with those of the general population with the same sociodemographic profile and ALL survivors from other centers.

CONCLUSION

In the present study, a high prevalence of excessive weight was found in a sample of children and adolescents post-leukemia treatment (from a specialized service in oncologic treatment in a public hospital of Salvador - BA), as well as an association of excessive weight with a family

history of obesity and increased waist circumference. However, no association was found between excessive weight and some characteristics of the patient (such as gender and age), of the disease (cell type of the ALL), or of the treatment received (protocol; cranial radiotherapy; corticosteroid therapy), suggesting that the development of excess weight in this population presents association with genetic and/or epigenetic characteristics, but not to factors directly related to ALL.

Thus, a careful look at childhood obesity (which is known to increase the risk of cancer and numerous associated diseases), especially in a specific pediatric population such as leukemia survivors, has become a necessity and a significant challenge today.

Declaration of interest: All authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: The study was approved by the local ethical research committee.

Informed consent: For this type of study, formal consent was required through the Informed Consent Form.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552.
2. Brown AL, Lupo PJ, Danysh HE, Okcu MF, Scheurer ME, Kamdar KY. Prevalence and predictors of overweight and obesity among a multiethnic population of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a cross-sectional assessment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 August; 38(6): 429–436.
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, Green DM, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013; 309(22):2371–2381.
4. Lupo PJ, Brown AL, Arroyo VM, Kamdar KY, Belmont JW, Scheurer ME, et al. DNA methylation and obesity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from

- the Childhood Cancer Survivor Study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 January; 58(1): 52–59.
5. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2216-2222.
 6. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK, et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(3):e704-e715. doi:10.1542/peds.2013-3332.
 7. Caze MO, Bueno D, Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev HCPA*. 2010; 30(1): 5-12. Available at: <http://hdl.handle.net/10183/23680>.
 8. J Stary, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 174–184.
 9. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009 ago. Available at: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
 10. WHO. Child growth standards. Available at: www.who.int/tools/child-growth-standards/standards.
 11. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Alisson DB, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African American, European-American, and Mexican American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145(4):439-44.
 12. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Departamento Científico de Nefrologia. Manual de Orientação. Hipertensão arterial na infância e adolescência. 2019 abr.; (2). Available at: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO_-_Hipertensao_Arterial_Infanc_e_Adolesc.pdf.
 13. Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(Supl.1) -76.

14. Rocco ER, Mory DB, Bergamin CS, Valente F, Miranda VL, Calegare BFA, et al. Optimal cutoff points for body mass index, waist circumference and HOMA-IR to identify a cluster of cardiometabolic abnormalities in normal glucose-tolerant Brazilian children and adolescents. 2011 Nov; 55(8): 638-645.
15. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2. ed. Stanford: Stanford University Press; 1959. 256 p.
16. IBM. IBM SPSS Statistics [Internet]. [Acesso em 2022 Feb 8]. Available at: <https://www.ibm.com/br-pt/products/spss-statistics>.
17. Brasil. Atlas de obesidade infantil. Brasília: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, do Ministério da Saúde; 2019. Available at: <http://aps.saude.gov.br>.
18. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MCC, Abreu GA, Barufaldi LA, et al. ERICA: Prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. Rev Saúde Pública. 2016; 50(suppl 1):9s.
19. Alves JGB, Pontes CMA, Lins MM. Excesso de peso em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda – estudo de coorte. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(6):427-431.
20. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, N X von der Weid. Obesity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr blood cancer. 2008; 51(1):118-122. doi:10.1002/pbc.21496.
21. Breene RAL, Williams RM, Hartle J, Gattens M, Acerini CL, Murray MJ. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. Br J Cancer. 2011; 104(5):746-749. doi:10.1038/bjc.2011.16.
22. Lughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. Italian Journal of Pediatrics. 2012; 38:4.
23. Schrover IM, Spiering W, Leiner T, Visseren FLJ. Adipose Tissue Dysfunction: Clinical Relevance and Diagnostic Possibilities. Horm Metab Res 2016 Apr;48(4):213-25.

24. Karakurt H, Sarper N, Kiliç SC, Gelen SA, Zengir E. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. *Pediatr Hematol and Oncol.* 29:551–561, 2012.
25. Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, Church TS, et al. Adipokines, Body Fatness, and Insulin Resistance Among Survivors of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 January; 58(1): 31–36.
26. Touyz L, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64: e26344.
27. Oliveira AM, Oliveira AC, Almeida MS, Oliveira N, Adan L. Influence of the family nucleus on obesity in children from northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2007; 7:235.
28. Anzman SL, Birch LL. Low inhibitory control and restrictive feeding practices predict weight outcomes. *J Pediatr.* 2009; 155:651–656.
29. Cohen J, Wakefield CE, Fleming CAK, Gawthorne R, Tapsell LC, Cohn RJ. Dietary intake after treatment in child cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58:752–757.
30. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1183-1189.

ANEXO A – FICHA PADRÃO DE COLETA DE DADOS

DADOS DO PACIENTE		SEXO	
Prontuário:		Feminino ()	
Data de nascimento:		Masculino ()	
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA			
Tipo B () Tipo T ()			
PROTOCOLO DO TRATAMENTO			
GBTLI 99 ()			
BFM2002 ()			
BFM2009 ()			
RADIOTERAPIA			
SIM ()			
NÃO ()			
TRANSPLANTE AUTÓLOGO/ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA			
SIM ()			
NÃO ()			
CONSULTA ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA		ANTECEDENTE FAMILIAR DE OBESIDADE	
Data:		SIM ()	
Idade:		NÃO ()	
EXAME FÍSICO			
PESO: Kg Z-score:		ESTATURA: cm Z-score:	
IMC: Kg/m ² Z-score:		CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: cm	
ESTADIAMENTO DE TANNER:		PRESSÃO ARTERIAL: X mmHg	
Pré-púbere ()			
Púbere ()			
EXAMES LABORATORIAIS IMAGEM			
CT (mg/dL):		LDL (mg/dL):	
HDL (mg/dL):		TG (mg/dL):	
Glicemia jejum (mg/dL):		HbA1c (%):	
Insulina (uUI/mL):		HOMA-IR:	
TSH (microUI/mL):		T4L (ng/dL):	
IDADE ÓSSEA:			

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência da obesidade em crianças e adolescentes após tratamento de leucemia linfoblástica aguda em hospital pediátrico terciário em Salvador, Bahia

Pesquisador: ANA MARICE TEXEIRA LADEIA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48166121.5.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.908.217

Apresentação do Projeto:

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a malignidade pediátrica mais comum, sendo responsável por quase um quarto de todos os cânceres infantis. Com o avanço terapêutico, a sobrevida após 5 anos do diagnóstico excede 80%. Muitos desses pacientes, no entanto, apresentam risco significativo de morbidade e mortalidade tardias, consequência das exposições terapêuticas utilizadas para alcançar a cura na oncologia pediátrica. Alguns estudos mostram que aos 45 anos de idade, 95,5% dos sobreviventes de câncer infantil cursam com pelo menos uma doença crônica, incluindo a obesidade que é uma das complicações mais frequentes associadas ao tratamento oncológico em sobreviventes de LLA. No Brasil, um estudo de coorte realizado em 2009 apontou uma prevalência de obesidade de 38,3% em crianças após a conclusão do tratamento. Até o presente momento, não dispomos desses dados na Bahia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o impacto do tratamento da LLA em crianças e adolescentes em relação ao desenvolvimento de obesidade.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a prevalência de obesidade em sobreviventes do tratamento da LLA na infância e adolescência.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.908.217

- Identificar as características clínicas e laboratoriais destes indivíduos.- Analisar o impacto do tipo de LLA (de células B ou T) na obesidade.- Analisar o impacto do tipo de tratamento recebido para a LLA na obesidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pesquisas de dados pessoais sempre apresentam riscos. Neste trabalho, os riscos oferecidos aos participantes dizem respeito à possibilidade de exposição, ou seja, quebra de sigilo da identidade dos respondentes, e, também de mobilização emocional e de desconforto para a realização do exame físico e coleta de exame laboratorial.

Para evitar o risco de quebra de sigilo, não existe lacunas para identificação na ficha padrão de coleta de dados. O material coletado eletrônico será armazenado em banco de dados geral, salvo em HD Externo usado apenas para esse objetivo, e ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora Caroline Kupsch Medrado. Após o período de 5 anos, finalizada a pesquisa, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado.

Para minimizar os riscos causados pela eventual mobilização emocional, será disponibilizado, para aqueles participantes que reportarem desconforto, um acolhimento realizado pela pesquisadora e, caso necessário, atendimento psicológico pela equipe de psicologia responsável pelos pacientes do ambulatório de Oncologia Pediátrica do Hospital Martagão Gesteira.

Para minimizar eventual desconforto durante o exame físico, será garantida a privacidade do (a) menor e explicado todos os passos ao mesmo. Permanecendo o desconforto, o exame físico será interrompido sem qualquer penalidade. Quanto aos exames laboratoriais e de imagem que serão realizados, os mesmos já fazem parte do protocolo de acompanhamento clínico desses pacientes. Mesmo assim, não expor o (a) menor a outra coleta de sangue, aproveitaremos o mesmo momento de uma coleta de exames da rotina da oncologia pediátrica.

Benefícios:

A identificação de fatores clínicos e do impacto do tratamento na prevalência da obesidade nesse grupo de indivíduos permitirá um melhor planejamento clínico para a escolha no tratamento bem como estratégias preventivas precoces para obesidade em crianças e adolescentes.

De forma direta, os indivíduos envolvidos na pesquisa serão encaminhados para controle multidisciplinar da obesidade em ambulatório especializado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um Estudo de corte transversal

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	CEP: 40.285-001
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.908.217

SELEÇÃO DA POPULAÇÃO: Amostra de conveniência de 127 pacientes fora de terapia de LLA acompanhados no ambulatório de Oncologia Pediátrica do Hospital Hospital Martagão Gesteira em Salvador, Bahia, de janeiro de 2012 a dezembro de 2019.

Os participantes serão encaminhados para a endocrinologia pediátrica após avaliação do oncologista clínico assistente. Na consulta inicial serão verificados estatura, peso, circunferência abdominal, circunferência do pescoço e pressão arterial. Será também avaliado estadiamento puberal pelos critérios de Tanner.

Para mensuração da estatura será utilizado estadiômetro de parede, e para aferir peso uma balança digital com capacidade de 2 a 150 kg. Os dados de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) serão avaliados de acordo com as curvas da Organização Mundial de Saúde. As variáveis de estatura, peso e IMC serão expressas em Z-score.

Circunferências do abdome e do pescoço serão aferidas através de fita métrica inelástica graduada em centímetros. Para circunferência abdominal, o ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca ântero superior será o ponto de referência e para a circunferência do pescoço, a sua altura média. Pela ausência de valores de referência brasileiros para tais medidas na faixa etária pediátrica, será utilizado o padrão norte americano. Para circunferência do pescoço serão utilizados os referenciais do estudo de Ferretti. Os valores de corte de CP em meninas e meninos que identificaram sobrepeso foram 31,25 e 34,25 cm, e obesidade, 32,65 e 37,95 cm, respectivamente.

A pressão arterial será aferida através de esfigmomanômetro aneróide, com braçadeiras adequadas para tamanho dos pacientes e utilizado como referência os valores preconizados pelo departamento de nefrologia da sociedade brasileira de pediatria.

ASPECTOS DO REGIME TERAPÊUTICO RECEBIDO PARA A LLA

O protocolo de tratamento e todo o regime terapêutico utilizado para a doença de base será coletado através de revisão de prontuário. As medicações que estiverem em uso no momento da avaliação clínica serão registradas no prontuário.

ASPECTOS LABORATORIAIS E RADIOLÓGICO

Os pacientes realizarão coleta de sangue através de punção venosa para dosagem sérica de: Colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicemia em jejum (mg/dL); insulina (uUI/mL);

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	CEP: 40.285-001
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.908.217

hemoglobina glicada (A1c %); TSH (microUI/mL) e T4 livre (ng/dL). Os valores de referência a serem adotados serão os adequados para a faixa etária dos pacientes de acordo com a metodologia estabelecida por cada laboratório.

O cálculo do HOMA-IR (homeostatic model assessment) será feito com base nas dosagens de insulina e glicose de jejum para aferição da resistência insulínica.

A radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea será determinada pelo método de GreulichPyle.

Critério de Inclusão:

- Pacientes que finalizaram tratamento curativo de LLA na infância ou adolescência.
- Estar fora de terapia do tratamento oncológico por um período maior ou igual a 12 meses.
- Pacientes de ambos os sexos
- Idade: 2 a 18 anos na primeira avaliação endocrinológica.

Critério de Exclusão:

- Representantes legais que não concordarem que o paciente participe do estudo ou não assinarem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.
- Pacientes submetidos a transplante de medula óssea.
- Pacientes com obesidade secundária às seguintes condições: Síndrome de Cushing, Osteodistrofia de Albright, Síndrome de Prader Willi e Síndrome de Bardet-Biedl.
- Pacientes que perderem o acompanhamento ambulatorial.
- O projeto será submetido ao CEP e a coleta só ocorrerá após a sua aprovação.

ARMAZENAMENTO E DESCARTE DOS DADOS

O material coletado eletrônico será armazenado em banco de dados geral, salvo em HD Externo usado apenas para esse objetivo, e ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora Caroline Kupsch Medrado. Cinco anos após o término da pesquisa, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado. Os dados obtidos neste estudo serão utilizados somente para as finalidades descritas neste projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: Adequadamente apresentada, assinada por pesquisador

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	CEP: 40.285-001
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.908.217

Carta de anuência: Presente assinada pelo serviço de oncologia e pela direção do hospital

Orçamento: Presente valor de R4 5.128,00 recursos próprios

Cronograma: Presente indicando coleta de dados iniciando em agosto de 2021 se estendendo até abril de 2022

TCLE/TALE: Presente ajustado as pendências anteriores

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise deste protocolo de pesquisa embasada na Res 466/12 do CNS/MS e documentos afins foram realizadas as adequações solicitadas em relação às pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 4.833.697 relativas ao TCLE/TALE, metodologia e riscos.

Diante do exposto, este protocolo na versão ora apresentada atende aos princípios básicos da bioética em pesquisa envolvendo seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições

definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1766033.pdf	14/07/2021 22:33:59		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	pendencias_cep.pdf	14/07/2021 22:30:10	Caroline Kupsch Medrado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_cep.docx	14/07/2021 22:17:11	Caroline Kupsch Medrado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_13_18_anos.docx	14/07/2021 21:57:59	Caroline Kupsch Medrado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_7_12_anos.docx	14/07/2021 21:54:42	Caroline Kupsch Medrado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_cep.docx	14/07/2021 21:53:15	Caroline Kupsch Medrado	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 4.908.217

Ausência	TCLE_cep.docx	14/07/2021 21:53:15	Caroline Kupsch Medrado	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.pdf	15/06/2021 22:01:34	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_diretoria.pdf	15/06/2021 22:00:34	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15/06/2021 21:44:52	ANA MARICE TEXEIRA LADEIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 16 de Agosto de 2021

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

ANEXO C – TCLE E TALE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

(Elaborado conforme a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Este é um convite para participar da pesquisa intitulada “**PREVALÊNCIA DA OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES APÓS TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA**”, a qual possui como pesquisadora responsável a endocrinologista pediátrica Caroline Kupsch Medrado. Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do tratamento da leucemia em crianças e adolescentes em relação ao desenvolvimento de obesidade (ganho de peso acima do normal).

Antes de decidir pela participação do(a) menor na pesquisa, é importante que entenda o porquê da pesquisa e o que ela envolve:

- 1) A pesquisa vai ocorrer no Hospital Martagão Gesteira, Salvador-Bahia. O (a) menor passará em apenas uma consulta na rotina da endocrinologia pediátrica. Nesta consulta será realizado exame físico habitual, solicitado exame de sangue (para verificar os níveis de açúcar, colesterol e hormônios da tireóide) e solicitado a radiografia das mãos para avaliar o crescimento. Todo este procedimento será realizado apenas uma vez.
- 2) Após esta única avaliação, o (a) menor seguirá mantendo seu acompanhamento habitual com a endocrinologista pediátrica.
- 3) Solicitamos também a sua autorização para consulta de dados do prontuário (exemplo: tipo de tratamento que recebeu para tratar a LLA e resultado de outros exames que foram anteriormente realizados).
- 4) **Benefícios da pesquisa:**
Informamos que os benefícios da pesquisa são conhecer as características de sobreviventes da leucemia do tipo LLA na infância e na adolescência. A sua participação poderá colaborar para que os médicos compreendam melhor a obesidade neste grupo de pacientes e possam encontrar formas de prevenir e tratar esta questão. Isso trará benefícios não apenas para o (a) menor como também para outras crianças sobreviventes da LLA. Com os resultados desta pesquisa esperamos poder cuidar ainda melhor das crianças e adolescentes que

passaram pelo tratamento da leucemia. O retorno deste projeto para a comunidade acadêmica se dará em forma de artigo científico.

5) Riscos de constrangimento, mobilização emocional e formas de minimizá-los:

5.1: Ao responder perguntas na consulta, o (a) Sr. (a) e o (a) menor podem sentir desconforto emocional (exemplo: tristeza, medo) com algumas questões que tragam lembranças ruins. Caso isso ocorra, será oferecido apoio pela pesquisadora e a consulta será interrompida, sem qualquer penalidade. Caso necessário, o (a) menor contará também com apoio da equipe de psicologia deste ambulatório.

5.2: O (a) menor também pode sentir-se desconfortável durante o exame físico. Para diminuir esse desconforto, será garantida a privacidade e explicado todos os passos do mesmo. Permanecendo o desconforto, o exame físico será interrompido sem qualquer penalidade.

5.3: Quanto aos exames de sangue que serão realizados, os mesmos já fazem parte da rotina de acompanhamento com a endocrinologia pediátrica. Mesmo assim, para não expor o (a) menor a outra coleta de sangue, aproveitaremos o mesmo momento de uma coleta de exames da rotina da oncologia pediátrica. Assim, colhemos em apenas um momento exames tanto da endocrinologia quanto da oncologia pediátrica.

- 6) O(a) Sr (a), como voluntário (a), pode recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem qualquer penalização ou prejuízo ao tratamento a que o (a) menor está sendo submetido neste hospital.
- 7) O (a) menor terá a sua identidade e os dados coletados em sigilo.
- 8) Os dados desta pesquisa serão guardados por 5 anos em um pequeno aparelho eletrônico semelhante a um computador (HD Externo) que ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora Caroline Kupsch Medrado. Após este período, todas as informações que foram coletadas sobre o (a) menor serão excluídas e o HD externo será formatado.
- 9) A participação do (a) menor no estudo é voluntária. Vocês não precisarão passar em consulta fora da sua rotina e os exames serão realizados gratuitamente no próprio hospital. Portanto, vocês não terão custo, como

também não receberão qualquer ajuda financeira. Caso, por alguma razão específica relacionada à pesquisa, o participante necessite comparecer ao ambulatório de endocrinologia pediátrica fora da sua rotina habitual, o mesmo será ressarcido das despesas referentes a esse momento.

- 10) No caso de qualquer dano comprovadamente causado pela pesquisa, o participante será indenizado pelos pesquisadores.
- 11) Caso o Sr. (a), tenha alguma dúvida ou necessite de qualquer esclarecimento ou ainda deseje retirar o (a) menor da pesquisa, entre em contato com o pesquisador responsável – Caroline Kupsch Medrado, Rua José Duarte, 114, Tororó – Salvador – BA, CEP: 40,050-050, E-mail: caep@labcmi.org.br, Telefone 3032-3773.
- 12) No caso de dúvidas não respondidas pelos pesquisadores e de denúncias éticas, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, Avenida Dom João VI, nº 274 – Brotas - Salvador – BA, CEP: 40.285-001, E-mail cep@bahiana.edu.br, Telefones (71) 2101-1921 | (71) 98383-7127.

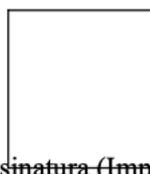
Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma delas será arquivada com o pesquisador responsável e a outra ficará com o (a) senhor (a). Os pesquisadores tratarão a identidade do (a) menor sob sua responsabilidade com padrões profissionais de sigilo, atentando à legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações apenas para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de identidade nº _____, responsável pelo (a) menor _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e cancelar a participação do (a) menor sob minha responsabilidade, a qualquer momento, sem que ocorra prejuízos, não

comprometendo o atendimento e o cuidado recebido pela equipe de saúde do hospital. Também ficou claro que não terei que pagar, assim como também não receberei nada por autorizar o (a) menor a participar da pesquisa. Afirmo que tive a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas antes de assinar e que recebi uma via deste termo.

OBSERVAÇÃO: Favor rubricar todas as páginas antes de assinar abaixo.

Salvador, ____ de _____ de 2021.



Assinatura (Impressão dactiloscópica)

Nome completo (responsável)

CAROLINE KUPSCH MEDRADO
Nome completo nome do pesquisador responsável

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.A.L.E.)**FAIXA ETÁRIA: 7 – 12 ANOS**

(Elaborado conforme a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Convido você a participar da pesquisa **“PREVALÊNCIA DA OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES APÓS TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA”**, feito pela endocrinologista pediátrica Caroline Kupsch Medrado. Seus responsáveis sabem desta pesquisa e já permitiram a sua participação.

Através dessa pesquisa, nós queremos saber a relação entre o tratamento da Leucemia e a obesidade (ganho de peso acima do normal), em crianças e adolescentes da sua idade (7-12 anos). Você não precisa participar dessa pesquisa se não tiver interessado, pois é um direito seu e não terá nenhum problema se você desistir. Pode conversar com a sua família e/ou médico para ajudar a tomar sua decisão e qualquer dúvida que possa surgir, pergunte-nos e, assim, poderemos esclarecer.

A pesquisa será feita no Hospital Martagão Gesteira, Salvador- BA, onde você passará por uma consulta, feita por uma médica. Nesta consulta, você será medido (a) , pesado (a) e examinado (a). Esse exame físico será feito da mesma forma que nas consultas com a sua endocrinologista. Também iremos pedir um exame de sangue e uma radiografia das mãos para lhe avaliar melhor. Tudo isso será realizado apenas uma vez e será garantida a sua privacidade durante o exame. Caso sinta-se desconfortável durante a consulta, a mesma será interrompida. Após esta consulta, você seguirá mantendo o acompanhamento de rotina com a endocrinologia pediátrica. Pedimos também a sua autorização para consultar as suas informações médicas no seu prontuário.

Todos esses processos são considerados seguros. Porém é possível que você possa ter algumas lembranças ruins com algumas perguntas feitas na consulta e por isso se sentir triste. Caso isso aconteça, poderá solicitar que a consulta pare imediatamente e desistir da pesquisa, sem que nenhum mal te aconteça. Estaremos prontos para lhe acolher e caso necessário, você contará também com apoio da equipe de psicologia deste ambulatório.

Entretanto, coisas boas podem acontecer por conta desta pesquisa. A sua participação pode ajudar aos médicos a entenderem melhor algumas consequências do tratamento da Leucemia. Por conta disso, será possível encontrar formas de cuidar da obesidade e até mesmo evitar que ela aconteça. Isso trará benefícios não apenas para você, como também para outras pessoas que passaram ou vão passar pela mesma situação.

Ninguém saberá o seu nome nem os resultados dos seus exames. Todas as suas informações ficarão guardadas somente com a Dra. Caroline Kupsch Medrado. Você e a sua família não terão custo, mas também não receberão remuneração ou ajuda financeira. Porém, no caso de qualquer prejuízo comprovadamente causado pela pesquisa, você será indenizado(a) pelos pesquisadores.

Caso tenha alguma dúvida, basta entrar em contato com a pesquisadora responsável – Caroline Kupsch Medrado no próprio ambulatório da Oncologia Pediátrica (**Rua José Duarte, 114, Tororó – Salvador – BA, CEP: 40,050-050, E-mail: caep@labcmi.org.br, Telefone 3032-3773**).

Você também poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, Avenida Dom João VI, nº 274 – Brotas - Salvador – BA, CEP: 40.285-001, E-mail cep@bahiana.edu.br, Telefones: (71) 2101-1921 | (71) 98383-7127**.

Este Termo encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma delas ficará com a pesquisadora responsável e a outra com você. Sua identidade será tratada com muito cuidado e sigilo, atentando à legislação brasileira (**Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde**), utilizando as informações apenas para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de identidade nº _____, aceito participar da pesquisa “**Prevalência da obesidade em crianças e adolescentes após tratamento de leucemia linfoblástica aguda em hospital pediátrico terciário em Salvador – Bahia**”. Afirmo que todas as minhas dúvidas foram tiradas e que compreendi todas as coisas boas e ruins que podem ocorrer ao longo da pesquisa. Sei que a qualquer momento

poderei não participar mais do estudo, sem prejudicar ninguém e que poderei tirar as minhas dúvidas quando quiser. Afirmo que tive a oportunidade de ler e entender esse termo antes de assinar e que recebi uma cópia deste documento.

Salvador, ____ de _____ de 2021.



Nome completo (participante)

Assinatura (Impressão dactiloscópica)

CAROLINE KUPSCH MEDRADO

Nome completo nome do pesquisador responsável

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.A.L.E.)**FAIXA ETÁRIA: 13 – 18 ANOS**

(Elaborado conforme a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Convido você a participar da pesquisa **“PREVALÊNCIA DA OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES APÓS TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO EM SALVADOR – BAHIA”**, feito pela endocrinologista pediátrica Caroline Kupsch Medrado. Seus responsáveis sabem desta pesquisa e já permitiram a sua participação.

Através dessa pesquisa, desejamos entender a relação entre o tratamento da Leucemia e a obesidade (ganho de peso acima do normal), em crianças e adolescentes da sua idade 13 e 18 anos. Você tem o direito de decidir não participar, sem que nada de mal aconteça a você, ou para qualquer outra pessoa. Caso tenha alguma dúvida, você terá a possibilidade de conversar com a sua família e/ou médico e, assim, conseguir tomar a sua decisão.

A pesquisa será feita no Hospital Martagão Gesteira, Salvador-BA, onde você passará por uma consulta feita por uma médica. Nesta consulta, você será examinado (a) , pesado (a) e medido (a). Esse exame físico será igual ao das outras consultas com a sua endocrinologista pediátrica.

Também iremos pedir um exame de sangue para avaliar o níveis de açúcar, gordura e dos hormônios da tireóide. Faremos também radiografia das mãos, para uma melhor avaliação do seu crescimento.

Tudo isso será realizado apenas uma vez e será garantida a sua privacidade durante o todo o exame. Caso sinta-se desconfortável, iremos interrompê-lo imediatamente. Após esta etapa, você seguirá mantendo as suas consultas de rotina com a endocrinologia pediátrica.

Pedimos a sua autorização para consultar o seu prontuário médico, pois precisamos de alguns detalhes das medicações que foram utilizadas no seu tratamento da leucemia e também de alguns exames que já foram realizados.

Todos esses processos são considerados seguros. Porém é possível que exista um risco de mobilização emocional, de forma que possam surgir algumas lembranças ruins de acordo com as perguntas que serão feitas ao longo da consulta. Caso isso aconteça, poderá reportar à médica e solicitar que a consulta pare imediatamente sem que nenhum mal lhe aconteça. Estaremos prontos para lhe acolher e caso necessário, você contará também com apoio da equipe de psicologia deste ambulatório.

Entretanto, existem algumas coisas boas que podem acontecer com a realização desta pesquisa. A sua participação pode ajudar aos médicos a entenderem melhor algumas consequências do tratamento da Leucemia. Por conta disso, será possível encontrar formas de prevenir e cuidar da obesidade, o que trará benefícios não apenas para você, como também para outras pessoas que passaram ou vão passar pela mesma situação.

Sua identidade (quem é você) e todas as outras informações coletadas serão armazenadas com sigilo. Ninguém saberá o seu nome nem os resultados dos seus exames. Todas as suas informações ficarão guardadas somente com a Dra. Caroline Kupsch Medrado.

Você e a sua família não terão custo, mas também não receberão remuneração ou auxílio financeiro. Entretanto, no caso de qualquer dano comprovadamente causado pela pesquisa, você será indenizado pelos pesquisadores.

Em caso de qualquer dúvida que possa surgir, basta entrar em contato com a pesquisadora responsável – Caroline Kupsch Medrado no próprio ambulatório da Oncologia Pediátrica (**Rua José Duarte, 114, Tororó – Salvador – BA, CEP: 40,050-050, E-mail: caep@labcmi.org.br, Telefone 3032-3773**).

Você também poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, Avenida Dom João VI, nº 274 – Brotas - Salvador – BA, CEP: 40.285-001, E-mail cep@bahiana.edu.br, Telefones: (71) 2101-1921 | (71) 98383-7127.**

Este Termo encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma delas ficará com a pesquisadora responsável e a outra ficará com você. Sua identidade será tratada com muito cuidado e sigilo, atentando à legislação brasileira (**Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde**), utilizando as informações apenas para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de identidade nº _____, aceito participar da pesquisa "**Prevalência da obesidade em crianças e adolescentes após tratamento de leucemia linfoblástica aguda em hospital pediátrico terciário em Salvador – Bahia**". Afirmo que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e afirmo ter compreendido todos os riscos e benefícios oferecidos pela pesquisa. Entendi que a qualquer momento poderei sair do estudo, sem prejudicar ninguém e que poderei tirar as minhas dúvidas sempre que for necessário. Afirmo que tive a oportunidade de ler esse termo antes de assinar e que recebi uma segunda via deste documento.

OBSERVAÇÃO: Pedimos o favor de rubricar todas as páginas antes de assinar abaixo.

Salvador, ____ de _____ de 2021.


Assinatura (Impressão dactiloscópica)

Nome completo (participante)

CAROLINE KUPSCH MEDRADO
Nome completo nome do pesquisador responsável