

**EXCESSO DE PESO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
SOBREVIVENTES DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA¹**
*OVERWEIGHT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS SURVIVORS
OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA*

Nithieli Fernandes Marques² e Franceliane Jobim Benedetti³

RESUMO

Com o avanço do tratamento antineoplásico, a mortalidade nos pacientes oncológicos sofreu uma queda considerável e a sobrevida aumentou, permitindo que efeitos tardios se manifestem, sendo um deles o excesso de peso. O objetivo deste estudo foi verificar alterações no índice de massa corporal (IMC) em sobreviventes que realizaram tratamento de leucemia durante a infância. Realizou-se revisão integrativa da literatura de publicações que abordassem alterações no índice de massa corporal (IMC) em crianças sobreviventes que realizaram tratamento de leucemia, publicadas nos últimos dez anos, nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram incluídos sete artigos de acordo com os critérios estabelecidos. Constatou-se que sobreviventes de leucemia infantil apresentam aumento significativo do Índice de Massa Corporal (IMC) quando comparado no início e após o tratamento. Há fortes indícios que o tipo e a dose dos agentes quimioterápicos, além da intensidade e região corpórea de irradiação, são fatores que podem ser relacionados às manifestações clínicas tardias dos pacientes. Assim, torna-se importante a realização de novas pesquisas, sobretudo no Brasil onde há escassez de estudos sobre o tema, a fim de compreender além das consequências clínicas em longo prazo decorrentes da doença e do tratamento oncológico, os fatores associados, e assim fornecer medidas de prevenção e controle auxiliando a melhora da qualidade de vida dessa população.

Palavras-chave: câncer infantil, índice de massa corporal, infância, obesidade.

ABSTRACT

With the advancement of antineoplastic treatment, the mortality in cancer patients experienced a considerable drop and the survival increased, allowing late effects manifest themselves, one of them being the overweight. The objective of this study was to investigate changes in body mass index (BMI) in survivors who underwent treatment of leukemia during childhood. An integrative literature review of publications that addressed changes in body mass index (BMI) in children survivors who underwent treatment for leukemia, published in the last ten years in the databases PubMed and Scielo. We included seven articles in accordance with the established criteria. Childhood leukemia survivors have significant increased body mass index (BMI) when compared at baseline and after the treatment. There is evidence that the type and dose of chemotherapeutic agents, as well as intensity and body region of irradiation are factors, which can be related to late clinical manifestations of patients. It is important to conduct further research, particularly in Brazil where there are few studies on the subject in order to understand well as the clinical long-term consequences from the disease and of cancer treatment, associated factors, and thus provide prevention and control measures helping to improve the quality of life of this population.

Keywords: childhood cancer, childhood, in body mass index, obesity.

¹ Trabalho de Conclusão de Curso - TCC.

² Aluna do curso de Especialização em Oncologia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: nithielimarques@gmail.com

³ Orientadora. Docente do curso de Nutrição e do Mestrado Profissional Materno Infantil - Centro Universitário Franciscano. E-mail: francijb@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O câncer na criança representa 0,5% a 3,0% das neoplasias malignas, estimando-se uma incidência anual de cerca de duzentos mil casos em todo o mundo (GAROFOLO, 2005). Nas crianças, as neoplasias malignas diferem daquelas observadas nos adultos, tanto em relação a sua frequência quanto ao seu tipo histológico. O câncer na criança afeta as células do sistema hematopoiético e os tecidos de sustentação, assim, as neoplasias na infância mais incidentes são as leucemias, seguidas dos tumores do sistema nervoso central e linfomas (SILVA; PIRES; NASSAR, 2002; ALVES et al., 2010).

As leucemias agudas representam aproximadamente 30% das doenças malignas em pacientes com menos de 15 anos de idade. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) compreende cerca de 80% de todos os casos em crianças, o que a torna o câncer mais comum na faixa etária pediátrica (NEHMY et al., 2011).

O tratamento contra o câncer é prolongado, e pode ser realizado com o uso de terapias de modalidade combinada, como cirurgia com sessões de quimioterapia e radioterapia e a utilização de multiagentes quimioterápicos agressivos (SKLAR et al., 1999). Com o avanço desse tratamento, a mortalidade nesses pacientes sofreu uma queda considerável e a sobrevida em cinco anos aumentou para 80%. Essa melhora na sobrevida resultou em um aumento crescente na população de sobreviventes de câncer infantil (OLIVEIRA et al., 2013).

O câncer e seu tratamento durante a infância pode resultar em uma variedade de sequelas a longo prazo, tais como deficiência no crescimento e desenvolvimento, disfunção cognitiva, comprometimento cardiopulmonar, disfunção endócrina, insuficiência renal, disfunção gastrointestinal, sequelas musculoesqueléticas e neoplasias secundárias (LANDIER; BHATIA, 2008).

A evolução do tratamento do câncer vem proporcionando aumento na taxa de sobrevida dos pacientes de leucemia infantil nos últimos anos. Apesar desses avanços, tanto a própria doença como os procedimentos terapêuticos utilizados no seu tratamento têm potencial de causar uma série de efeitos a longo prazo na saúde do sobrevivente, podendo traduzir-se em um problema ainda maior para os serviços de saúde. Além disso, os efeitos do tratamento da leucemia na composição corporal têm sido pouco estudados nos países em desenvolvimento, que vêm apresentando um maior crescimento da obesidade como o Brasil.

A obesidade é um dos efeitos colaterais do tratamento oncológico mais bem estudados, sobretudo em sobreviventes de LLA, trazendo importantes complicações a longo prazo para esta população devido a sua associação com o aumento da morbidade e mortalidade, bem como consequências sociais, psicológicas e econômicas (OEFFINGER et al., 2001). Torna-se importante uma maior compreensão sobre o aumento do índice de massa corporal entre os sobreviventes de LLA infantil que varia de acordo com a fase de tratamento oncológico e com as características dos pacientes (sexo, idade, estado nutricional ao diagnóstico, grupo de risco da LLA). Dessa forma, neste estudo o objetivo foi

verificar alterações no índice de massa corporal (IMC) em sobreviventes que realizaram tratamento de leucemia durante a infância.

MATERIAL E MÉTODOS

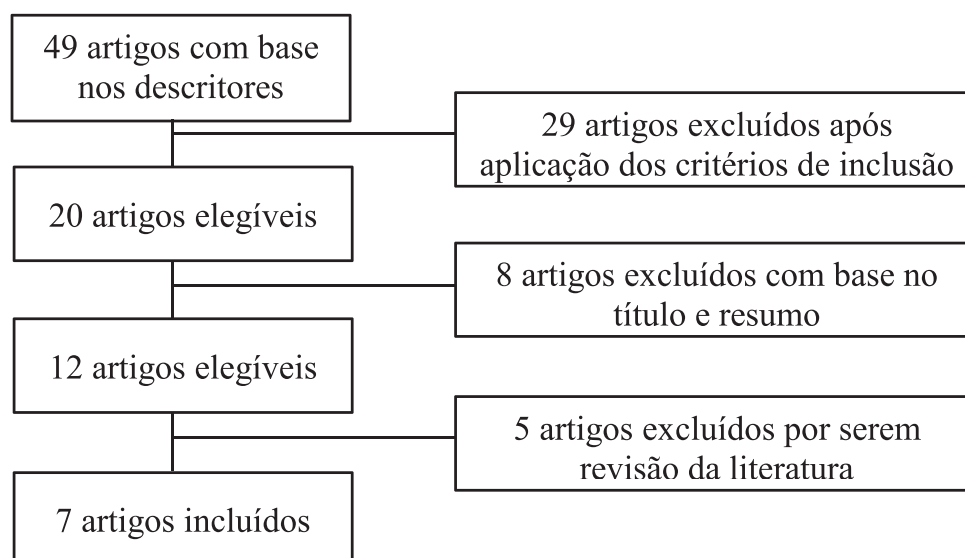
Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura com a seleção de artigos científicos que abordassem alterações no índice de massa corporal (IMC) em crianças sobreviventes que realizaram tratamento de leucemia.

As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram: Scielo-Brasil (*Scientific Eletronic Library Online*) e Medline/Pubmed via *National Library of Medicine*. Os unitermos utilizados na base Scielo-Brasil estiveram de acordo com sua definição no DecS (Descritores em Saúde) e foram “índice de massa corporal”, “leucemia” e “criança”. Na base Medline/Pubmed foram utilizados unitermos definidos conforme sua descrição no MeSH (*Medical Subject Headings*), buscando-se “*body mass index*”, “*leukemia*” e “*child*”.

Foram considerados artigos com delineamentos transversais, de coorte e longitudinais. Estudos de caso, estudo com animais, *in vitro*, de revisão, estudos não conclusivos e com metodologia não definida foram excluídos da análise. Para a inclusão, os estudos deveriam ser realizados com crianças de ambos os sexos diagnosticadas com leucemia; artigos publicados e incluídos nas bases de dados nos últimos 10 anos; em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Artigos em outras línguas, com população adulta e anteriores ao ano de 2006 foram excluídos.

Com base na pesquisa dos descritores e aplicação dos critérios de inclusão, obteve-se um total de 49 artigos, dos quais 7 encontram-se dentro dos parâmetros de elegibilidade para análise detalhada. A figura 1 apresenta o diagrama da análise bibliográfica e etapas de exclusão do estudo.

Figura 1 - Diagrama de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa, conforme os critérios de inclusão e exclusão.



Visando à qualidade metodológica da revisão sistemática, a seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e de exclusão. Primeiramente, os artigos foram avaliados pelo título e, em seguida, pelo resumo, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores. Além destes, ao longo desta revisão foram citados outros documentos para fundamentação teórica e discussão do tema.

RESULTADOS

As informações sobre autores, ano de publicação, local de realização do estudo, número de participantes, faixa etária e sexo dos participantes são apresentadas na tabela 1. O número de indivíduos estudados variou de 34 a 1451, sendo que na maioria dos estudos a prevalência foi de indivíduos do sexo masculino. A idade dos participantes variou entre 0 e 21 anos.

Em relação ao local 5 dos 7 artigos selecionados para análise foram realizados nos Estados Unidos. Apenas 1 estudo foi realizado no Brasil, verificando-se que este tema ainda é muito pouco estudado no país.

Tabela 1 - Análise descritiva dos estudos revisados.

Autor	Ano/Local	Delineamento	Número de participantes	Sexo (F/M)	Faixa etária (anos)	Tratamento
Alves et al. (2010)	2009/Brasil	Coorte	120	55/65	2-17	QT/RTC
Atkinson et al. (2015)	2015/Austrália	Longitudinal	80	29/51	1-17	QT/RTC
Esbenshade et al. (2011)	2011/EUA	Coorte	183	31/49	1-21	QT/RTC
Esbenshade et al. (2013)	2013/EUA	Coorte	34	12/22	2-20	QT/RTC
Garmey et al. (2008)	2008/EUA	Longitudinal	1451	742/709	1-21	QT/RTC
Withycombe et al. (2015)	2015/EUA	Longitudinal	1017	445/572	2-18	QT/RTC
Zangh et al. (2014)	2014/EUA	Longitudinal	83	43/40	0-19	QT

QT: quimioterapia; RCT: radioterapia craniana

Utilizando como referência os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), foram considerados portadores de sobrepeso aqueles indivíduos que apresentavam IMC entre os percentis 85 e 97, e obesidade quando percentil maior que 97 (WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, 2006). Os dados referentes a prevalência de sobrepeso ou obesidade no momento do diagnóstico e ao final do tratamento são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Prevalência de sobrepeso ou obesidade em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia, ao início e término do tratamento, revelando aumento de peso após o término do tratamento.

Autor	Prevalência de sobrepeso/obesidade no diagnóstico (%)	Prevalência de sobrepeso/obesidade ao término do tratamento (%)	Diferença do % apresentado
Alves et al.(2010)	14,2	45,8	31,6
Atkinson et al.(2015)	20,1	58,5	38,4
Esbenshade et al.(2011)	36,1	49,0	12,9
Esbenshade et al.(2013)	35,4	47,1	11,7
Garmey et al.(2008)	44,6	63,7	19,1
Withycombe et al.(2015)	27,0	42,0	15
Zangh et al.(2014)	20,5	41,0	20,5

*Diferença entre a % de prevalência apresentados nos estudos, antes e após o tratamento.

É possível observar que em todos os estudos a porcentagem de excesso de peso aumentou entre os indivíduos quando comparado o estado nutricional no início e ao término do tratamento.

DISCUSSÃO

Sobreviventes do câncer infantil geralmente apresentam efeitos tardios, que podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, dependendo do tratamento utilizado e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento (ROGERS et al., 2005). O tipo e a dose dos agentes quimioterápicos, além da intensidade e região corpórea de irradiação, são fatores que podem ser relacionados às manifestações clínicas tardias dos pacientes (BRUZZI et al., 2014). Tal doença ocorre em crianças e adolescentes do mundo todo, sendo mais comum em países industrializados do que nos países em desenvolvimento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Estudos feitos nos países desenvolvidos, investigando adultos jovens, tratados na infância e adolescência, tendem a demonstrar uma maior frequência de excesso de peso entre os sobreviventes de LLA (ROGERS et al., 2005).

No entanto, Alves et al. (2010) em estudo de coorte retrospectivo realizado com crianças e adolescentes do nordeste brasileiro encontrou resultados de aumento de excesso de peso tão significativo quando em países desenvolvidos, verificando que a frequência de excesso de peso triplicou (14,2% *versus* 45,8%) quando comparados o momento do diagnóstico com o término do tratamento. Algumas razões podem justificar tais resultados, visto que a região nordeste do Brasil apresenta taxas significativas de baixo peso ao nascer que é considerado fator de risco para obesidade, além disso, é comum serem dispensados cuidados dietéticos com crianças e adolescentes diagnosticados LLA, principalmente aqueles de baixa renda, o que determina uma maior procura por alimentos ricos em açúcar e gorduras, devido ao seu menor custo (ALVES et al., 2010).

Quando relacionada a prevalência de obesidade com o sexo dos indivíduos, estudos (ATKINSON et al., 2015; BRUZZI et al., 2014) sugerem que alguns efeitos tardios como a obesidade podem ser

dose-gênero-dependentes. Resultados obtidos em estudo longitudinal com 80 participantes, conduzido por Atkinson et al. (2015), mostram que a porcentagem de sobrepeso/obesidade que era de 20,1% no início do tratamento aumentou para 58,5% até o final do tratamento e que apesar do IMC ter aumentado durante os dois primeiros anos de tratamento para ambos os sexos, este aumento foi maior para mulheres do que homens. Bruzzi et al. (2014) também observou o aumento do IMC em toda sua amostra durante o tratamento, no entanto, destaca ainda que após o término do tratamento enquanto os homens apresentaram diminuição nos valores de IMC, as mulheres apresentaram aumento persistente do mesmo.

A LLA na infância e adolescência apresenta uma ampla variação de incidência de natureza geográfica, temporal, étnica e muito especialmente em relação a faixa etária a qual pertence o paciente. Ocorre tanto em crianças como em adultos, contudo, seu pico de incidência é entre 2 e 5 anos, sendo mais comum naquelas de cor branca e sexo masculino (FALCÃO et al., 2002).

A obesidade entre os sobreviventes pode ser decorrente de fatores relacionados à exposição prolongada à Radioterapia Craniana (RTC) e corticoterapia, diminuição da atividade física, alterações hormonais, estilo de vida e fature de risco familiares (GREEN et al., 2012). Apesar de amplamente estudados, o papel desses fatores ainda permanece controverso. Zhang et al. (2014) em estudo longitudinal com 83 participantes tratados com protocolos recentes concluiu que a obesidade apesar de prevalente nesta população é independente de características relacionadas ao paciente (sexo, idade e estado nutricional ao diagnóstico) ou ao tratamento (RTC e corticoterapia).

Estudos têm identificado a Radioterapia Craniana (RTC) como potencial fator de risco para obesidade em crianças sobrevivente de LLA (COLE, 2015; SKOCZEN; SURMIAKI; STROJNY, 2010). Em estudo realizado por Garmey et al. (2008) com sobreviventes há 5 anos ou mais após o diagnóstico de câncer comparados com seus irmãos, identificou que sobreviventes de leucemia infantil tratados apenas com RTC apresentaram aumento significativamente maior do IMC, quando comparados com sobreviventes não expostos a RTC e com o grupo de irmão dos participantes. A principal hipótese para o desenvolvimento da obesidade é que a RTC provoque lesões no hipotálamo, levando à deficiência hormonal e desregulação hipotalâmica do controle de saciedade, sobretudo entre grupos tratados com dose de radiação de 24 Gy quando comparado com tratados com 18 Gy (KUPERMAM et al., 2010; IUGHETTI et al., 2012; SKLAR et al., 2000).

A disfunção endócrina mais frequente após a RTC é a deficiência do hormônio do crescimento (GH), envolvido na regulação do crescimento e também do metabolismo. Estudos constataram que sobreviventes de LLA que foram submetidos ou não a RTC apresentaram deficiência de GH, e que este apresenta efeito a longo prazo sobre a obesidade, visto que durante o tratamento a maioria dos indivíduos ainda são capaz de produzir quantidades normais do hormônio, não sendo portanto provável que a deficiência de GH possa ser responsável por alterações precoces na composição corpora (IUGHETTI et al., 2012; GURNEY et al., 2006; BREENE et al., 2011).

Outro mecanismo que pode explicar a associação entre RTC e obesidade em pacientes sobreviventes de LLA é a insensibilidade ao hormônio leptina. Esse hormônio desempenha papel importante na regulação da ingestão de alimentos, no gasto de energia, no metabolismo e no eixo neuroendócrino, assim os danos causados pela radiação no eixo hipotálamo-hipófise e a deficiência de GH, possivelmente poderiam provocar alterações no sinal da leptina e resultar em obesidade (KARAMAM et al., 2010).

Todavia, grande parte das evidências que correlacionam o tratamento para LLA e a obesidade, foram obtidas em estudos com sobreviventes tratados com protocolos mais antigos, com a evolução dos protocolos ao longo do tempo, a dose de RTC foi reduzida e reservada para pacientes de alto risco, enquanto nos de baixo risco foi substituída pela quimioterapia intratecal associada à quimioterapia sistêmica mais intensiva (COLE, 2015).

O uso de glicocorticoides previsto na maioria dos protocolos contemporâneos nas fases de indução e manutenção no tratamento quimioterápico de LLA infantil pode ocasionar a obesidade, pois provoca retenção hídrica, além de estimular o apetite e causar desequilíbrio balanço energético (SKOCZEN; SURMIAKI; STROJNY, 2010; ZANGH et al., 2014). Esbenshade et al. (2013) em estudo longitudinal constatou que associado aos efeitos descritos anteriormente, tem-se ainda outros fatores podem contribuir para este ganho de peso, incluindo o comportamento sedentário prolongado e a falta de hábitos alimentares saudáveis.

A literatura científica também descreve o rebote de adiposidade com uma das possíveis causas de obesidade em sobreviventes de leucemia infantil. Durante a infância há um rápido aumento do IMC, geralmente por volta do primeiro ano de vida, seguido de um declínio que se estende até em torno dos 7 anos de idade (REILLY et al., 2001). O rápido crescimento durante a infância e um rebote precoce de adiposidade são considerados dois padrões de crescimento associados com o desenvolvimento da obesidade na fase adulto. Assim, considerando que o pico de LLA na infância ocorre próximo ao período do rebote de adiposidade e que o ganho de peso excessivo é característico nos pacientes com LLA, principalmente no primeiro ano de tratamento, parece provável que os pacientes com LLA possam apresentar maior risco de rebote precoce de adiposidade (IUGHETTI et al., 2012).

Durante tratamento, os pacientes geralmente modificam seu estilo de vida em decorrência da doença, sentindo-se mais fadigados, ocasionando a diminuição da capacidade funcional e, conseqüentemente, reduzindo as atividades físicas habituais, podendo este comportamento se manter após o término do tratamento (COLE, 2015; COUMEYA, 2003). Ainda, durante o tratamento usualmente ocorre o aumento do consumo calórico, principalmente nos períodos de corticoterapia quando comparado aos sem corticoides, além do uso desses medicamentos instigar a escolha de alimentos poucos saudáveis (FUEMMELER et al., 2013). Assim, a redução de atividades física e o aumento da ingestão calórica, resultam em um balanço energético positivo e no incremento do IMC.

Estudos realizados com sobreviventes de LLA, assim como outros estudos conduzidos com crianças e adolescentes saudáveis, apontam para uma chance mais elevada de ocorrência de excesso de peso quando pelo menos um dos pais é obeso (LOPES; CAMARGO; BIANCHI, 2000). Em estudo longitudinal conduzido por Esbenshade et al. (2011) com 183 crianças e adolescentes diagnosticados com LLA constatou que a predisposição genética é um fator que pode contribuir para o ganho de peso durante o tratamento, visto que o IMC elevado dos pais foi associado com o IMC do diagnóstico dos pacientes.

CONCLUSÃO

Conforme descrito no presente estudo, há fortes evidências na literatura de que os sobreviventes de LLA apresentam aumento na frequência de sobrepeso ou obesidade quando comparado o início e o término do tratamento. A maior parte dos estudos evidencia que a elevação do IMC entre os sobreviventes de LLA depende da interação de diversos fatores relacionados ao paciente (sexo, idade ao diagnóstico, estado nutricional) e ao tratamento (corticoterapia, radioterapia).

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas. A primeira reside no número limitado de artigos revisados e diferenças relativas a população, sendo necessários novos estudos com maior tempo de observação, sobretudo em países em desenvolvimento para um melhor esclarecimento sobre a obesidade em sobreviventes de LLA. Outra potencial limitação do estudo refere-se à não coleta de informações sobre outros possíveis fatores de risco para excesso de peso, tais como obesidade dos pais, hábito alimentar e prática de atividade física. Dessa forma, é importante que estudos futuros avaliem a possível relação entre as diversas variáveis clínicas e comportamentais sobre a ocorrência de excesso de peso nesse grupo de pacientes.

Diante do exposto, torna-se importante a realização de novas pesquisas, sobretudo no Brasil onde há escassez de estudos sobre o tema, a fim de compreender além das consequências clínicas em longo prazo decorrentes da doença e do tratamento oncológico, os fatores associados, e assim fornecer medidas de prevenção e controle, através de educação nutricional com os sobreviventes e seus familiares, auxiliando a melhora da qualidade de vida dessa população.

REFERÊNCIAS

ALVES, F. R. et al. Suplemento artesanal oral: uma proposta para recuperação nutricional de crianças e adolescentes com câncer. **Rev Nutr**, v. 23, n. 5, p. 731-744, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer in Children & Adolescents**. 2014. Disponível em: <<https://goo.gl/Qy63XU>>. Acesso em: 13 set. 2016.

ATKINSON, H. C. et al. Increased body mass index during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a significant and underestimated complication. **International Journal of Pediatrics**, v. 2015, Article ID 386413, 10 pages, 2015.

BREENE R. A. L. et al. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. **Br J. Cancer**, v. 104, p. 746-749, 2011.

BRUZZI, P. et al. Final height and body mass index in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiotherapy: a retrospective longitudinal multicenter Italian study. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 236, p. 236, 2014.

COLE, C. H. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. **J Paediatr Child Health**, v. 51, p. 78-81, 2015.

COUMEYA, K. S. Exercise in cancer survivors: an overview of research. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 11, p. 1846-1852, 2003.

ESBENSHADE, A. J. et al. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer**, v. 56, n. 3, p. 372-378, 2011.

ESBENSHADE, A. J. et al. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, n. 8, p. 1287-1291, 2013.

FALCÃO, R. P. et al. Leucemia linfóide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. **Rev Monogr Esc Bras Hemat**, v. 43, n. 9, p. 25-352, 2002.

FUEMMELER, B. F. et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 35, n. 6, p. 437-443, 2013.

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

GAROFOLO, A. Diretrizes para terapia nutricional em crianças com câncer em situação crítica. **Rev Nutr**, v. 18, n. 4, p. 513-527, 2005.

GREEN, D. M. et al. Risk factors for obesity in adults survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivors Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 3, p. 246-255, 2012.

GURNEY, J. G. et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 107, n. 6, p. 1303-1312, 2006.

IUGHETTI, L. et al. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Ital J Pediatr**, v. 38, n. 1, p. 123-134, 2012.

KARAMAM, S. et al. Late Effects of Childhood ALL Treatment on Body Mass Index and Serum Leptin Levels. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. 1, p. 669-674, 2010.

KUPERMAN, H. et al. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 54, n. 9, p. 819-825, 2010.

LANDIER, W.; BHATIA, S. Cancer survivorship: A pediatric perspective. **Oncologist**, v. 13, n. 1, p. 181-192, 2008.

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

NEHMY, R. M. Q. et al. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v. 11, n. 3, p. 293-299, 2011.

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

OLIVEIRA, B. A. et al. Estado nutricional de crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda tratados em um Centro de Referência da Região Nordeste do Brasil. **Rev Nutr**, v. 26, n. 13, p. 271-281, 2013.

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

ROGERS, P. C. et al. Obesity in pediatric oncology. **Pediatr Blood Cancer**, v. 45, n. 3, p. 881-891, 2005.

SILVA, D. B.; PIRES, M. M. S.; NASSAR, S. M. Câncer pediátrico: análise de um registro hospitalar. **J Pediatr**, v. 78, n. 5, p. 409-414, 2002.

SKLAR, C. A. et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. **Med Pediatr Oncol**, v. 35, n. 2, p. 91-95, 2000.

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

SKOCZEN, S.; SURMIAKI, M.; STROJNY, W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. **Expert Opin Drug Saf**, v. 9, n. 1, p. 65-77, 2010.

WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. **WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development**. Geneva: World Health Organization, 2006. 312 p.

WITHYCOMBE, J. S. et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the children's oncology group. **Pediatr Blood Cancer**, v. 62, n. 3, p. 434-439, 2015.

ZANGH, F. F. et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (all). **Pediatr Blood Cancer**, v. 61, n. 7, p. 1263-1269, 2014.

