

Estado Nutricional e Desfechos Clínicos em Pacientes Pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda

Nutritional Status and Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Estado Nutricional y los Resultados Clínicos en Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda

Ana Lúcia Miranda de Carvalho¹; Marcia Trindade Schramm²; Leonardo Borges Murad³; Danúbia da Cunha Antunes Saraiva⁴

Resumo

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda é a neoplasia mais comum na população pediátrica, e estudos apontam o estado nutricional como um fator prognóstico importante. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de uma coorte de crianças e adolescentes durante o tratamento para leucemia linfoblástica aguda, determinar a sua associação com o risco de recaída e com a sobrevida em cinco anos de seguimento. **Método:** Estudo observacional, retrospectivo, com 54 pacientes de 1 a 18 anos com leucemia linfoblástica aguda, tratados em um hospital de referência em oncologia, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2009. Os dados antropométricos foram coletados pela equipe de pesquisadores, nos prontuários, no período de junho a outubro de 2015. Verificaram-se a incidência de recaída e o óbito nos pacientes estudados em cinco anos de seguimento. **Resultados:** Houve predomínio do sexo masculino (55,6%) e a mediana de idade foi de 7,0 anos no início do seguimento. Observou-se um aumento significativo no escore-z médio do índice de massa corporal para idade durante o tratamento de $0,13 \pm 1,19$ ao diagnóstico para $0,72 \pm 1,07$ no início da fase de manutenção ($p=0,000$). No presente estudo, o estado nutricional ao diagnóstico não foi determinante para o risco de recaída. As curvas de sobrevida não foram diferentes entre os pacientes com ou sem excesso de peso ao diagnóstico. **Conclusão:** Na população estudada, observou-se um ganho ponderal significativo durante o tratamento, porém não foi encontrada associação entre estado nutricional ao diagnóstico e risco de recaída, e não se verificou influência do excesso de peso na sobrevida.

Palavras-chave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Estado Nutricional; Análise de Sobrevida; Criança; Adolescente.

¹ Nutricionista. Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Potiguar (UnP). Discente do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* analucia_nutri@yahoo.com.br.

² Médica. Residência em Pediatria pela Universidade de Brasília (UnB) e em Hematologia e Hemoterapia pelo INCA. Serviço de Hematologia do Hospital do Câncer I/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* marciaschramm@hotmail.com.

³ Nutricionista. Pós-Doutorando em Oncologia pelo INCA. Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital do Câncer I/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* leonardo.murad@inca.gov.br.

⁴ Nutricionista. Doutoranda em Saúde Pública e Meio Ambiente pela Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp/Fiocruz). Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital do Câncer I/INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* danubia.saraiva@inca.gov.br.

Endereço para correspondência: Danúbia da Cunha Antunes Saraiva. Serviço de Nutrição e Dietética. Praça Cruz Vermelha, 23 - 5º andar - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 20230-130. *E-mail:* danubia.saraiva@inca.gov.br.

INTRODUÇÃO

No Brasil, para o ano de 2016, estimaram-se aproximadamente 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até aos 19 anos, sendo as leucemias o tipo mais incidente, correspondendo de 25% a 35% de todas as neoplasias dessa faixa etária^{1,2}. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a forma mais comum (61% a 87,5% dos casos), com maior incidência na faixa etária de 2 a 5 anos²⁻⁴.

A leucemia aguda é uma doença de origem clonal, na qual ocorre transformação leucêmica das células hematopoiéticas, com proliferação anormal, bloqueio na diferenciação, resistência à apoptose e capacidade de autorrenovação. Na LLA, as células precursoras são os linfoblastos, da linhagem B ou T, que infiltram a medula óssea (mais de 25% de blastos) e o sangue periférico³.

O tratamento da LLA em crianças e adolescentes tem mostrado um progresso substancial ao longo dos anos, particularmente devido à utilização da terapia direcionada ao risco (estratificação de risco) e à adaptação da quimioterapia (combinação mais efetiva de drogas já existentes e diminuição da toxicidade). Com isso, a sobrevida livre de doença em cinco anos atingiu aproximadamente 80% em países desenvolvidos⁵.

Os protocolos de quimioterapia BFM-95 (Berlim-Frankfurt-Munique) e GBTLI-99 do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância foram, durante algum tempo, largamente utilizados no tratamento da LLA. Ambos utilizam a estratificação de risco (baixo, intermediário e alto risco de recidiva), de acordo com parâmetros hematológicos e fatores genéticos, sendo que os pacientes do grupo de alto risco são tratados com dosagens maiores de quimioterápicos^{4,6}.

Após a confirmação do diagnóstico da LLA, o tratamento quimioterápico tem início com a fase de indução da remissão, cuja duração varia de quatro a seis semanas e objetiva atingir um número inferior a 5% de blastos na medula óssea. Depois das etapas intermediárias (consolidação e intensificação), o tratamento é finalizado com a fase de manutenção, um período de quimioterapia de menor intensidade e longa duração (em média dois anos), que visa a erradicar as células leucêmicas residuais^{3,4,6}.

Adicionalmente, alguns estudos sugerem que o estado nutricional em crianças e adolescentes com LLA é um fator prognóstico importante⁷⁻¹⁰. A desnutrição nos pacientes pediátricos oncológicos tem associação com maior número de infecções, maior probabilidade de recidivas e menores taxas de sobrevida^{7,8}.

A associação entre excesso de peso (sobrepeso e obesidade) e um pior prognóstico em pacientes pediátricos com LLA também vem sendo apontada em alguns estudos^{9,10}. Em um trabalho recente, foi observado

que pacientes obesos ao diagnóstico apresentaram uma pior resposta à quimioterapia e uma menor sobrevida livre de doença, sugerindo que eles também devem ser considerados um grupo de risco¹¹. Estudos também vêm alertando para a questão do ganho de peso excessivo durante e após o tratamento quimioterápico^{12,13}.

Tendo em vista o possível impacto das alterações no estado nutricional sobre o prognóstico de neoplasias pediátricas, justifica-se identificar os pacientes considerados expostos a esse risco. Assim, este estudo teve como objetivo analisar o estado nutricional de uma coorte de crianças e adolescentes em tratamento para LLA e verificar se o sobrepeso e obesidade estão associados com o risco de recaída e com a sobrevida em cinco anos de seguimento.

MÉTODO

Estudo observacional de coorte, retrospectivo, como fonte de informações dados de registro em prontuários, com crianças e adolescentes diagnosticados com LLA, tratados na Seção de Hematologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), entre janeiro de 2004 e dezembro de 2009, com os protocolos BFM-95 e GBTLI-99, que eram os mais utilizados à época em que a coorte foi submetida ao tratamento.

Foram elegíveis 55 pacientes diagnosticados entre 1 e 18 anos de idade. Foi excluído um paciente com síndrome de Down resultando numa coorte final de 54 pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do INCA, sob protocolo CAAE 43882115.9.0000.5274.

Os prontuários desses pacientes foram analisados para a coleta de informações relacionadas à doença, ao tratamento e ao estado nutricional, no período de junho a outubro de 2015, pela equipe de pesquisa. As variáveis coletadas nos prontuários foram: sexo, idade ao diagnóstico, protocolo de quimioterapia utilizado, grupo de risco, leucometria ao diagnóstico, número de internações por neutropenia febril, realização de radioterapia, ocorrência de remissão da doença, data e ocorrência de recaída da doença, data e ocorrência de óbito e a ocorrência de alterações gastrointestinais registradas durante todo o tratamento. Os valores de peso corporal e comprimento (para os menores de 2 anos) ou estatura (2 a 18 anos) foram obtidos também diretamente dos prontuários, referentes ao momento do diagnóstico e do início da fase de manutenção. As medições de peso corporal e comprimento/estatura foram realizadas pela equipe de nutricionistas da Pediatria do Hospital do Câncer I/INCA, previamente treinada, durante as consultas e/ou internações hospitalares.

O índice de massa corporal para idade (IMC/I) e o

escore-z do IMC/I foram calculados utilizando os *softwares* da *World Health Organization (WHO) Anthro* versão 3.2.2 (menores de 5 anos) e *AnthroPlus* versão 1.0.4 (5 a 18 anos). Os pontos de corte para classificação do estado nutricional, conforme idade e sexo, foram de acordo com a referência da WHO^{14,15} e do Consenso Nacional de Nutrição Oncológica¹⁶ para crianças e adolescentes.

O diagnóstico nutricional foi categorizado de acordo com a faixa etária entre magreza, risco nutricional, eutrofia, risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade; e para análises de sobrevida, categorizados como “sem excesso de peso” (baixo peso e eutrófico) e “com excesso de peso” (sobrepeso e obeso)¹⁴⁻¹⁶. Os dados de ocorrência de recaída e de óbito foram utilizados como desfechos e, para a representação das curvas de sobrevida em cinco anos de seguimento, utilizou-se o tempo decorrido entre o diagnóstico e data da censura. A censura ocorreu na data de ocorrência de recaída (para sobrevida livre de doença) ou de óbito (sobrevida global), ou ao final do seguimento de cinco anos no caso daqueles que permaneceram livres do evento estudado.

As variáveis da coorte do estudo foram organizadas de forma descritiva e posteriormente foram analisadas longitudinalmente. As mudanças no escore-z do IMC/I ao diagnóstico e no início da fase de manutenção foram avaliadas e comparadas com o objetivo de verificar possíveis diferenças nesses momentos de acompanhamento. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio-padrão ou mediana, mínimo e máximo, conforme apropriado, e as categóricas apresentadas por distribuição de frequência percentual. O teste T pareado foi utilizado para comparação das variáveis contínuas e o teste exato de Fischer para as variáveis categóricas. O modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar potenciais associações entre as variáveis independentes e o desfecho (recaída). O critério utilizado na análise multivariada foi o de utilizar as variáveis que poderiam ser potenciais confundidoras na relação entre o estado nutricional e a recaída, conforme observado por meio da revisão bibliográfica.

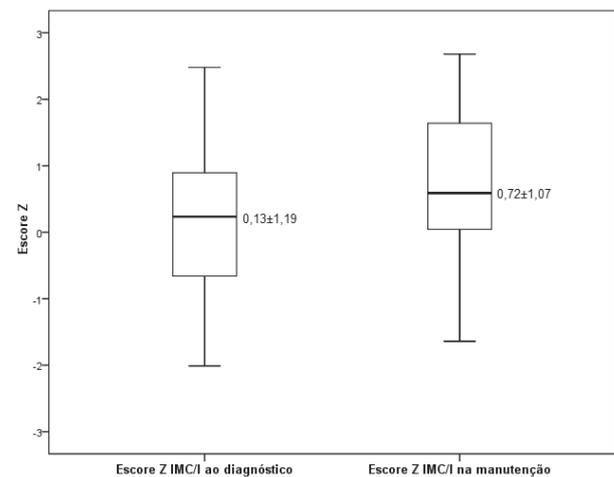
Para cálculo da sobrevida global e sobrevida livre de doença, foi utilizada a curva de Kaplan-Meier e, para comparação das curvas, o teste de Log-Rank. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ e intervalos com 95% de confiança. O programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 22, foi utilizado na análise dos dados.

RESULTADOS

Dos 54 pacientes incluídos no estudo, 30 (55,6%) eram do sexo masculino. No momento do diagnóstico de LLA, a maioria apresentava idade inferior a 10 anos, com mediana de 7,0 anos (1,83 até 17,08 anos). Os pacientes

pediátricos em tratamento quimioterápico apresentaram sintomas com impacto na ingestão alimentar. Durante o seguimento, as alterações gastrointestinais mais prevalentes foram mucosite (74,1%); vômitos (64,8%); náuseas (63,0%); diarreias (38,9%); e dor abdominal (33,3%).

Com relação ao estado nutricional da coorte (Tabela 1), observou-se que, do momento do diagnóstico até o início da manutenção, houve uma diminuição do percentual de pacientes com baixo peso (de 20,4% para 8,3%) e eutróficos (de 57,4% para 52,1%), enquanto ocorreu um aumento no percentual de pacientes com sobrepeso (16,7% para 27,1%) e obesidade (de 5,5% para 12,5%). Esses dados apontam que houve um ganho de peso corporal durante o tratamento, o que também pode ser observado pelas mudanças significativas no escore-z do IMC/I. A média do escore-z IMC/I ao diagnóstico foi de $0,13 \pm 1,19$ e, no início da manutenção, foi de $0,72 \pm 1,07$ com $p = 0,000$ (Figura 1).



IMC/I = Índice de massa corporal para idade.

Figura 1. Distribuição do escore-z para o IMC/I dos pacientes ao diagnóstico e no início da fase de manutenção ($p = 0,000$; teste T pareado)

Tabela 1. Estado nutricional da coorte de pacientes pediátricos com LLA ao diagnóstico ($n = 54$) e ao início da fase de manutenção ($n = 48$), 2004-2009

Estado nutricional (IMC/I)	n (%)
Diagnóstico	
Baixo peso (magreza/risco nutricional)	11 (20,4)
Eutrófico	31 (57,4)
Sobrepeso	9 (16,7)
Obeso	3 (5,5)
Total: 54*	
Início da manutenção	
Baixo peso (magreza/risco nutricional)	4 (8,3)
Eutrófico	25 (52,1)
Sobrepeso	13 (27,1)
Obeso	6 (12,5)
Total: 48*	

IMC/I: Índice de massa corporal para idade.

* Seis pacientes foram a óbito antes de iniciar a fase de manutenção.

Quanto às características dos pacientes de acordo com a recaída (Tabela 2), observou-se que somente o protocolo de quimioterapia utilizado apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$) entre os pacientes que recaíram ou não; isto é, os dados apontam que a maioria dos pacientes que não recaíram havia sido submetido ao protocolo GBTLI-99. Não foi observada diferença entre os pacientes que recaíram ou não em relação ao excesso de peso ao diagnóstico.

Não houve associação entre as variáveis e a ocorrência de recaída. Observou-se um maior risco de recaída para os pacientes do sexo masculino, os classificados com baixo peso (magreza e risco nutricional), os pertencentes ao grupo de alto risco e para aqueles que apresentaram duas ou mais internações por neutropenia febril. No entanto, nenhuma dessas associações mostrou significância estatística (Tabela 3).

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LLA de acordo com a recaída ($n=54$), 2004-2009

Variáveis	Recaída		Ausência de recaída		n=54	p-valor
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	11	68,8	19	50,0	30 (55,6)	0,24
Feminino	5	31,3	19	50,0	24 (44,4)	
Idade ao diagnóstico						
≤ 10 anos	12	75,0	23	60,5	35 (64,8)	0,36
> 10 anos	4	25,0	15	39,5	19 (35,2)	
Protocolo QT						
BFM-95	8	50,0	7	18,4	15 (27,8)	0,04
GBTLI-99	8	50,0	31	81,6	39 (72,2)	
Grupo de risco						
Baixo e intermediário	4	25,0	13	34,2	17 (31,5)	0,75
Alto	12	75,0	25	65,8	37 (68,5)	
Leucometria (mm^3)						
≤ 20 mil	6	37,5	16	44,4	22 (42,3)	0,76
> 20 mil	10	62,5	20	55,6	30 (57,7)	
Internações por NF						
≤ 2	7	43,8	22	57,9	29 (53,7)	0,38
> 2	9	56,2	16	42,1	25 (46,3)	
Radioterapia						
Sim	12	75,0	34	89,5	46 (85,2)	0,22
Não	4	25,0	4	10,5	8 (14,8)	
Estado Nutricional ao diagnóstico						
Com excesso de peso	3	18,8	9	23,7	12 (22,2)	1,00
Sem excesso de peso	13	81,3	29	76,3	42 (77,8)	

Teste exato de Fischer.

NF: Neutropenia febril; QT: Quimioterapia; BFM: Berlim-Frankfurt-Munich; GBTLI: Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância.

Tabela 3. Fatores associados com ocorrência de recaída nos pacientes pediátricos da coorte com LLA

Variáveis	Recaída ^a (%)	OR (IC 95%)	OR (IC ajust) ^b	p-valor
Sexo				
Feminino	5/24 (20,8)	1	1	0,28
Masculino	11/30 (36,7)	2,2 (0,64-7,55)	2,08 (0,54-8,01)	
Idade				
< 10 anos	12/35 (34,3)	1	1	0,23
> 10 anos	4/19 (21,1)	0,51 (0,14-1,88)	0,38 (0,08-1,88)	
EN ao diagnóstico				
Eutrófico	11/31 (35,5)	1	1	0,26
Magreza/risco nutricional	2/11 (18,2)	1,65 (0,37-7,39)	2,65 (0,49-14,58)	
Sobrepeso/obesidade	3/12 (25)	0,66 (0,10-4,99)	0,89 (0,1-7,64)	
Grupo de Risco				
Baixo e Intermediário	4/17 (23,5)	1	1	0,23
Alto	12/37 (32,4)	1,56 (0,42-5,81)	2,85 (0,5-16,27)	
Internações por NF				
≤ 2	7/29 (24,1)	1	1	0,59
> 2	9/25 (36)	1,76 (0,54-5,75)	1,44 (0,38-5,48)	

^a Numerador: Total de pacientes com recaída; denominador: total de pacientes com a variável estudada.

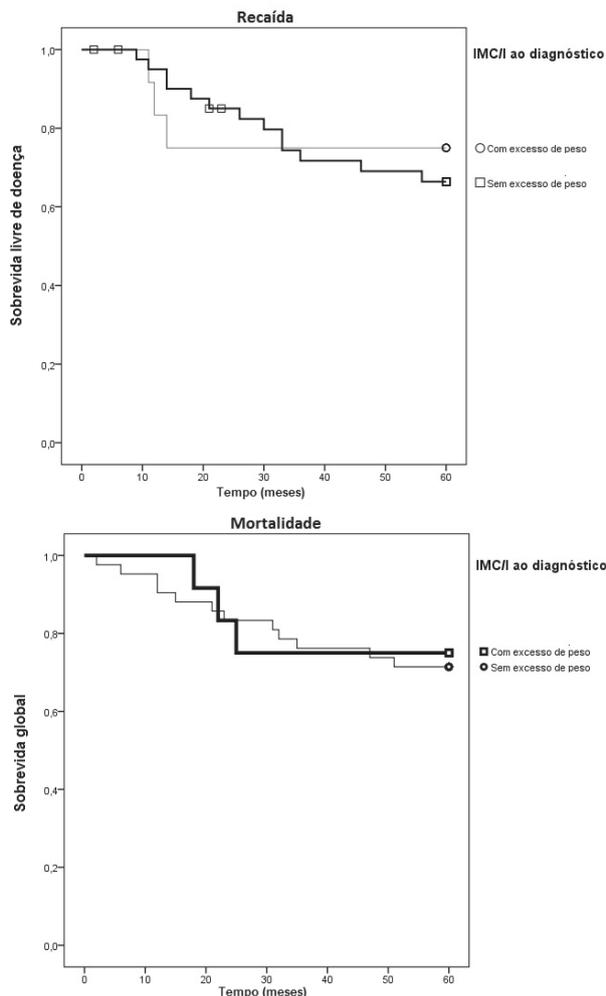
^b OR (Odds Ratio) ajustados por sexo, idade, estado nutricional, risco do protocolo e internações por neutropenia febril.

IC: Intervalo de confiança; EN: Estado nutricional; NF: Neutropenia febril.

DISCUSSÃO

Ao final de 60 meses, a sobrevida global foi de 71,4% para o grupo sem excesso de peso e 75% para o grupo com excesso de peso ($p=0,81$). A sobrevida livre de doença, ao final do seguimento, foi de 69% para os pacientes sem excesso de peso e 75% para aqueles com excesso de peso ($p=0,71$). Observou-se uma sobrevida menor naqueles pacientes que não apresentavam excesso de peso ao diagnóstico, porém sem diferença estatística. Portanto, neste estudo, o excesso de peso não influenciou de forma estatisticamente significativa a sobrevida (Figura 2).

Não se observou influência do excesso de peso ao diagnóstico na sobrevida livre de doença, quando os dados dos pacientes foram analisados de acordo com o tipo de protocolo de quimioterapia utilizado (BFM *versus* GBTLI, $p=0,06$ e $p=0,21$, respectivamente) ou com o grupo de risco para recidiva da doença (risco baixo e intermediário *versus* alto risco, $p=0,59$ e $p=0,64$).



IMC/I = Índice de massa corporal para idade.

Figura 2. Sobrevida livre de doença e sobrevida global conforme o estado nutricional. Teste de *log-rank*, com níveis de significância de $p=0,71$ e $p=0,81$, respectivamente

Os resultados do presente estudo sugerem que o peso corporal inadequado (presença de baixo peso, sobrepeso e obesidade) seja um achado comum em pacientes pediátricos com LLA, atingindo uma prevalência superior a 40% no momento do diagnóstico. Dado semelhante foi encontrado no Reino Unido em uma população de 898 pacientes pediátricos com LLA¹⁷.

Houve também um aumento na prevalência de excesso de peso, de 22,2% ao diagnóstico para 39,6% no início da fase de manutenção. Isso sugere que pacientes não obesos, no início do tratamento, estão expostos a um alto risco para ganho de peso corporal excessivo no decorrer do tratamento. O ganho ponderal durante as primeiras semanas de terapia é preditivo de obesidade ao final do tratamento e dificilmente será revertido após o seu término^{12,18}.

O estudo de Zhang et al.¹⁸, em uma coorte retrospectiva de 83 pacientes com LLA, também observou um aumento na prevalência de excesso de peso de 20,5% ao diagnóstico para 38,2% ao final do tratamento. Esbenschade et al.¹⁹, em uma coorte retrospectiva de 183 pacientes com LLA, relataram um aumento na prevalência de sobrepeso de 36% ao diagnóstico para 49% ao final do tratamento, enquanto a prevalência de obesidade aumentou de 19% para 21%. Outro estudo com uma amostra maior (1.017 pacientes) também encontrou um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade de 27% ao diagnóstico para 42% ao final do tratamento¹².

O ganho de peso durante a quimioterapia também pode ser observado no presente estudo pelas mudanças significativas no escore-z do IMC/I. Em uma metanálise, que incluiu 21 estudos com 1.791 pacientes pediátricos com LLA no total, foi observado um aumento significativo no escore-z médio do IMC/I durante o tratamento, principalmente no período entre o diagnóstico e o início da manutenção. Esse ganho ponderal não foi dependente do estado nutricional ao diagnóstico e persistiu mesmo após o término do tratamento¹³.

Pesquisas apontam evidências de que a irradiação cranial bem como a própria quimioterapia causam danos ao hipotálamo, o que pode alterar o metabolismo energético e, conseqüentemente, levar ao ganho de peso²⁰. O uso prolongado de corticosteroides, que são conhecidos como responsáveis pelo aumento na ingestão energética, no percentual de gordura corporal e na retenção hídrica, também pode justificar a ocorrência de ganho ponderal. O tratamento também pode causar fadiga, resultando num estilo de vida sedentário^{10,18}.

Os sintomas gastrointestinais mais prevalentes na coorte foram mucosite e vômitos, achados semelhantes

ao de Caram et al.²¹. No entanto, pode-se verificar que a presença de sintomas gastrointestinais não resultou em aumento da prevalência de desnutrição, mesmo em uma população com predominância de pacientes pertencentes ao grupo de alto risco que receberam maiores dosagens de quimioterápicos.

Com relação às análises de sobrevida da coorte, a sobrevida livre de doença foi de 70,4% e a sobrevida global foi de 72,2%, após cinco anos de seguimento. Esses resultados assemelham-se aos de um estudo multicêntrico que ocorreu em 15 países de três continentes, sendo estes: América (Central e Latina), Ásia e Europa, que encontraram uma sobrevida livre de doença em cinco anos de 74% e uma sobrevida global de 82%²².

Porém, nossos resultados destoam de outros estudos realizados no Brasil, que apresentaram números mais modestos. Laks et al.⁴ verificaram uma sobrevida livre de doença em cinco anos de 50,8±7,2% em uma população de 63 pacientes pediátricos. Outro estudo brasileiro encontrou uma sobrevida livre de doença de 43±4%, e relacionou esses resultados a indicadores socioeconômicos, como más condições de habitação, baixa renda *per capita* e baixo consumo energético²³.

O presente estudo não encontrou evidências estatísticas que apoiem a hipótese inicial de que o estado nutricional ao diagnóstico venha acarretar em aumento do risco de recaída em pacientes pediátricos tratados para LLA. Alguns trabalhos também não encontraram associação entre o estado nutricional e a taxa de recaída, porém a exclusão de pacientes do grupo de alto risco nesses estudos pode ter interferido nos resultados^{17,24}.

Foi observado em nossa coorte que pacientes que apresentavam excesso de peso ao diagnóstico tinham uma maior sobrevida, porém sem significância estatística. Resultados opostos foram encontrados por Gelelete et al.¹⁰ e Orgel et al.¹¹, que verificaram que a presença de excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) ao diagnóstico foi fator prognóstico para uma menor sobrevida livre de doença.

No estudo de Butturini et al.⁹, a obesidade apareceu como principal determinante de recaída em 1.003 pacientes diagnosticados com LLA após 10 anos de idade. Esse risco de recaída elevado em pacientes obesos (RR=1,5 IC 95%, 1,2 a 2,1; p=0,013), segundo os autores, é atribuído às diferenças na farmacologia de drogas usadas principalmente na fase de manutenção. Porém, a interação entre obesidade, câncer e quimioterapia pode ser ainda mais complexa. Estudos sugerem que os adipócitos secretam fatores de crescimento e linfocinas, que antagonizam a apoptose induzida pela quimioterapia na LLA²⁵.

Ao comparar as curvas de sobrevida entre os pacientes por tipo de protocolo de quimioterapia realizado, ou por

estratificação em grupo de risco (baixo/intermediário ou alto), observa-se que não houve influência do estado nutricional na sobrevida livre de doença. Em contradição com nossos resultados, um estudo observou que o excesso de peso foi fator prognóstico para uma menor sobrevida em pacientes pertencentes ao grupo de alto risco, os quais apresentaram significativamente menor sobrevida em comparação ao grupo de risco intermediário (58,8% *vs.* 76,7%, respectivamente, p=0,02)¹⁰.

As limitações do presente estudo foram decorrentes do baixo número de pacientes. Estudos brasileiros com coortes maiores são necessários, bem como o seguimento desses pacientes após o término do tratamento, para melhor avaliar o impacto do estado nutricional na recaída e mortalidade.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o tratamento para LLA pode contribuir para um ganho de peso corporal excessivo em pacientes pediátricos, e nesta coorte o aumento de peso corporal foi significativo. Não foi encontrada associação significativa entre excesso de peso e risco de recaída, tampouco influência significativa do excesso de peso nas curvas de sobrevida. O acompanhamento nutricional das crianças e adolescentes com LLA, durante e após o tratamento, pode possibilitar intervenções precoces, visando a reduzir a morbidade e mortalidade associada à obesidade na crescente população de sobreviventes com LLA.

CONTRIBUIÇÕES

Ana Lúcia Miranda de Carvalho participou do desenvolvimento do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual da redação do manuscrito. Marcia Trindade Schramm participou do desenvolvimento do projeto, análise e interpretação dos dados. Leonardo Borges Murad participou da análise e interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual da redação do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada. Danúbia da Cunha Antunes Saraiva participou da concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual da redação do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

À direção do Hospital do Câncer I, ao Serviço de Hematologia e ao Arquivo Médico por terem permitido a realização deste estudo e fornecido todo o material de apoio para a sua execução.

Declaração de conflitos de interesse: Nada a declarar**REFERÊNCIAS**

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2015.
- Reis RS, Camargo B, Santos MO, Oliveira JM, Silva FA, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):58-64.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
- Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PCR. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr*. 2003;79(2):149-58.
- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551-65.
- Instituto Nacional de Câncer (BR). Leucemias agudas na infância e adolescência. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(3):245-57.
- Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from Children's Oncology Group. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(4):377-93.
- Sala A, Rossi E, Antillon F, Molina AL, Maselli T, Bonilla M, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A perspective from Central America. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):243-52.
- Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2063-9.
- Geletele CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity*. 2011;19(9):1908-11.
- Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, Spoto R, Fu CH, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;124(26):3932-8.
- Withycombe JS, Smith LM, Meza JL, Merkle C, Faulkner MS, Ritter L, et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):434-9.
- Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1452-60.
- World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. 2. ed. Rio de Janeiro: Inca; 2015.
- Aldhafri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prevalence of being underweight and overweight and obesity at diagnosis in UK patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia 1985-2002. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(1):76-9.
- Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL): Predictors of Obesity in ALL Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1263-9.
- Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):372-8.
- Brouwer CA, Gietema JA, Kamps WA, Vries EG, Postma A. Changes in body composition after childhood cancer treatment: Impact on future health status—a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63(1):32-46.
- Caram ALA, Franciosi KTB, Pereira CM, Zachi R, Oliveira DAG. Desnutrição em crianças até 12 anos com leucemia atendidas no Grupo em defesa da criança com câncer no município de Jundiá, SP. *Rev Bras Cancerol*. 2012;58(2):231-9.
- Stary J, 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(3):174-84.
- Viana MB, Fernandes RA, Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:56-61.
- Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(6):534-8.
- Behan JW, Yun JP, Proektor MP, Ehsanipour EA, Arutyunyan A, Moses AS, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res*. 2009; 69(19):7867-74.

Abstract

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia is the most common neoplasm in the pediatric population, and studies point to nutritional status as an important prognostic factor. **Objective:** To evaluate the nutritional status of a cohort of children and adolescents during treatment for acute lymphoblastic leukemia, to determine its association with risk of relapse and survival at five years of follow-up. **Method:** Observational retrospective study of 54 patients aged 1 to 18 years old with acute lymphoblastic leukemia treated at an oncology reference hospital, between January 2004 and December 2009. The anthropometric data were collected by the team of researchers from the medical records, from June to October 2015. The incidence of relapse and death was verified in the patients studied at five years of follow-up. **Results:** There was a predominance of males (55.6%) and the median age was 7.0 years at the beginning of follow-up. A significant increase was observed in the mean z-score of the Body Mass Index for age during treatment, from 0.13 ± 1.19 at diagnosis to 0.72 ± 1.07 at the beginning of the maintenance phase ($p=0.000$). In the present study, the nutritional status at diagnosis was not decisive for the risk of relapse. Survival curves did not differ between patients who were and were not overweight at diagnosis. **Conclusion:** In the studied population, a significant weight gain was observed during treatment, but no association was found between nutritional status at diagnosis and risk of relapse, and no influence of overweight on survival was observed.

Key words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Nutritional Status; Survival Analysis; Análisis de Supervivencia; Child; Adolescent.

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en los pacientes pediátricos, y los estudios indican el estado nutricional como un factor pronóstico importante. **Objetivo:** Evaluar el estado nutricional de una cohorte de niños y adolescentes durante el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, determinar su asociación con el riesgo de recaídas y la supervivencia a los cinco años de seguimiento. **Método:** estudio observacional, retrospectivo con 54 pacientes de 1 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda tratados en un hospital de referencia en oncología, entre enero de 2004 y diciembre de 2009. Los datos antropométricos fueron recogidos por el equipo de investigadores, en los prontuarios, en el período de junio a octubre de 2015. Se verificó la incidencia de recaída y muerte en los pacientes en cinco años de seguimiento. **Resultado:** Hubo un predominio del sexo masculino (55,6%) y la edad mediana fue de 7,0 años al inicio del estudio. Se observó un aumento significativo en el score-z medio del índice de masa corporal para la edad durante el tratamiento, de $0,13 \pm 1,19$ en el diagnóstico para $0,72 \pm 1,07$ en el período de mantenimiento ($p=0,000$). En este estudio, el estado nutricional al momento del diagnóstico no fue decisivo para el riesgo de recaída. Las curvas de supervivencia no fueron diferentes entre los pacientes con o sin exceso de peso al momento del diagnóstico. **Conclusión:** En la población estudiada, hubo un aumento significativo de peso durante el tratamiento, pero no se encontró asociación entre el estado nutricional al momento del diagnóstico y el riesgo de recaída y no hubo influencia del exceso de peso en la supervivencia, basándose en los estudios de las necesidades físicas, emocionales, sociales y económicos de este creciente grupo.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Estado Nutricional; Niño; Adolescente.