

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ÓSSEOS TARDIOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA SEGUNDO PROTOCOLOS BRASILEIROS

Assessment of the late effects on bones and on body composition of children and adolescents treated for acute lymphocytic leukemia according to Brazilian protocols

Poliana Cristina Carmona Molinari^{a,*}, Henrique Manoel Lederman^b,
Maria Lucia de Martino Lee^a, Eliana Maria Monteiro Caran^a

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da terapia sobre a densidade mineral óssea (DMO) e composição corporal em sobreviventes da leucemia linfóide aguda (LLA), tratados de acordo com os protocolos brasileiros do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI), LLA-93 e LLA-99.

Métodos: Em estudo transversal com 101 pacientes, avaliaram-se a composição corporal e a DMO por meio da densitometria óssea, interpretando-a conforme a faixa etária e a população de referência. Foi considerado grupo de risco para baixa DMO valores de z-escore entre -1,1 e -1,9 no grupo dos menores de 20 anos. Compararam-se os valores da DMO com características clínicas, tratamento recebido e composição corporal. Foram utilizados os testes qui-quadrado, exato de Fisher, razão de verossimilhança e t de Student, com nível de significância de 5%.

Resultados: Foram encontradas 2% de fraturas, 2% de osteonecrose e 2,9% de baixa DMO. No grupo de pacientes com menos de 20 anos, três apresentaram baixa DMO. Os 16 pacientes com risco para baixa DMO exibiram menores valores em vértebras lombares L1-L4 ($p=0,01$), corpo total ($p=0,005$) e valores mais baixos de massa magra ($p=0,03$). No grupo de 22 pacientes com mais de 20 anos, dez demonstraram osteopenia.

Conclusões: O baixo impacto do tratamento sobre a DMO neste estudo ratifica o conceito de que o ganho de massa óssea ocorre com o aumento da idade e que o tratamento não influencia tal processo. A população de risco para baixa DMO demonstrou valores menores

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of therapy on bone mineral density (BMD) and body composition in survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated in accordance with Brazilian protocols by the Brazilian Cooperative Group of Treatment of Lymphoblastic Leukemia in Childhood (GBTLI) LLA-93 and LLA-99.

Methods: A cross-sectional study with 101 patients was performed. BMD and body composition were evaluated using bone densitometry and were interpreted according to the age group and the reference population. Values between -1.1 and -1.9 in the group of children under 20 years were considered as risk group for low BMD z-scores. BMD values were compared to clinical characteristics, treatment received and body composition. A chi-square test, Fisher's exact test, likelihood ratio and Student's t-test were applied, with a 5% significance level.

Results: The patients presented a frequency of fractures of 2%, of osteonecrosis, 2%, and of low BMD, 2.9%. In the group of 79 patients under 20 years of age, three had low BMD. The 16 that presented risk for low BMD, demonstrated lower values in lumbar vertebrae L1-L4 ($p=0.01$) and whole body ($p=0.005$), and smaller values of lean body mass ($p=0.03$). In the group of 22 patients over 20 years of age, ten had osteopenia.

Conclusions: The low impact of treatment on BMD of this study confirms the concept that the bone mass gain occurs with increasing age and that the treatment does not influence the process. The population at risk for low BMD values presented

*Autor correspondente. E-mail: polianamolinari@yahoo.com.br (P.C.C. Molinari).

^aInstituto de Oncologia Pediátrica, Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (IOP/GRAACC), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

^bDepartamento de Radiologia, IOP/GRAACC/UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 25 de fevereiro de 2016; aprovado em 19 de agosto de 2016; disponível on-line em 27 de janeiro de 2017.

de massa óssea, podendo beneficiar-se de um acompanhamento em longo prazo para uma possível toxicidade óssea.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda; Densidade óssea/quimioterapia; Densidade óssea/efeitos de radiação.

lower bone mass values and could benefit from a long-term monitoring for possible bone toxicity.

Keywords: Leukemia, lymphoblastic; Bone density/drug therapy; Bone mineral density/radiation effects.

INTRODUÇÃO

O avanço terapêutico obtido no tratamento de crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) nos últimos 50 anos resultou em taxas de cura em torno de 80%, culminando em um aumento impactante no número de sobreviventes. Essa população representa um grupo com risco aumentado para comorbidades relacionadas ao tratamento e à própria doença.^{1,2} Alterações no metabolismo ósseo e na composição corporal são consideradas importantes efeitos adversos tardios e representam expressiva causa de morbidade nessa população, por meio de dor, fraturas, diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e comprometimento crônico da função óssea.^{3,4} A exposição a corticosteroides, metotrexato, mercaptopurina e radioterapia associada à baixa ingestão de cálcio, diminuição da atividade física e obesidade são alguns dos fatores que levam à baixa DMO.⁵⁻⁷ Embora pacientes tratados de LLA possam recuperar a massa óssea perdida no período pós-tratamento, uma porcentagem deles não atingirá o seu potencial máximo de aquisição da DMO, com importante déficit ósseo.¹

A densitometria óssea constitui o exame de excelência para avaliação da DMO e composição corporal, contudo deve ser realizada e interpretada de acordo com as referências pediátricas de cada população, cujas normativas foram publicadas.⁸⁻¹⁰

Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da quimioterapia e da radioterapia como efeito adverso tardio na DMO de crianças e adolescentes tratados de LLA com os protocolos brasileiros, em nossa instituição, por meio da absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA).

MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo transversal com uma amostra de conveniência que incluiu 242 pacientes com LLA, tratados de acordo com os protocolos do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA na Infância (GBTLI), LLA-93 e LLA-99. Esses pacientes foram tratados no Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) do Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

Foram incluídos no estudo pacientes que receberam o referido tratamento no período de 1994 a 2006, de ambos os sexos e tinham idade superior a 5 anos no momento da coleta dos dados. Nesse momento, os mesmos estavam em acompanhamento clínico regular no ambulatório destinado a pacientes fora de tratamento e na endocrinologia pediátrica, assim como encontravam-se em primeira remissão clínica completa, definida como ausência de doença no sangue periférico, medula óssea ou compartimentos extramedulares como líquido ou testículos. Foram excluídos da pesquisa os portadores de doenças crônicas concomitantes que pudessem afetar o crescimento ósseo, como doenças renais, hepáticas, imunológicas e endocrinológicas; aqueles sem acompanhamento regular nos ambulatórios descritos no item anterior havia pelo menos três anos; portadores de deficiências físicas; pacientes tabagistas e etilistas; receptores de transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos; aqueles com gravidez em curso ou com recidiva de LLA em tratamento ou como já tratada; portadores de síndrome de Down e os que fizeram uso de hormônio de crescimento exógeno nos últimos dois anos. Por fim, os critérios de remoção do estudo foram: pacientes que não retornaram para a realização dos exames ou que manifestaram o desejo de abandonar o estudo e impossibilidade de contato telefônico ou por carta por informações de contato desatualizadas. Essa população não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação à população averiguada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 1.618/10. Os pacientes e seus pais (ou responsáveis) foram informados sobre a realização do estudo e seus objetivos, e foi solicitada permissão por meio das assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido e do termo de assentimento.

A coleta de dados ocorreu entre fevereiro de 2011 e janeiro de 2013 com as seguintes informações: dados demográficos, história pregressa da doença e do tratamento oncológico (incluindo classificação de risco, realização de radioterapia craniana, doses acumuladas de prednisona, dexametasona e agentes quimioterápicos), perfil laboratorial (creatinina do soro, cálcio, fósforo,

magnésio, fosfatase alcalina, hormônios da tireoide e paratiroi-des e vitamina D) e densitometria óssea.

Os dados demográficos incluíram: data de nascimento, idade atual e ao diagnóstico, sexo, raça e tempo decorrido após o tratamento. As características clínicas iniciais relacionadas à doença e ao tratamento foram obtidas por revisão de prontuários médicos, a saber: sintomas de acometimento ósseo ao diagnóstico; contagem leucocitária inicial; classificação imunofenotípica da LLA; presença de acometimento do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico; protocolo de quimioterapia recebido; classificação de risco; doses cumulativas de prednisona, dexametasona, metotrexato, agentes alquilantes e mercaptopurina; necessidade de radioterapia profilática; presença de toxicidade óssea durante o tratamento; e tempo fora de terapia.

Os dados antropométricos e de desenvolvimento pube-ral foram obtidos durante o exame físico no ambulatório de endocrinologia. Utilizou-se balança mecânica (Filizola®) para aferir peso, e a altura foi medida em estadiômetro de parede (Tonelli®), calculando-se o índice de massa corpórea (IMC). O diagnóstico nutricional deu-se por intermédio dos parâmetros da Organização Mundial da Saúde (OMS), pelo valor do IMC.

A medida da DMO foi realizada na projeção anteroposte-rior na coluna lombar L1–L4, corpo total e fêmur, por DEXA, com o aparelho Lunar DPX (GE Lunar Corporation®). Todos os exames foram analisados por um único radiologista por meio do *software* Encore e interpretados de acordo com idade, sexo e base de dados de referência do *software*. Para pacientes menores de 20 anos, foram considerados baixa DMO valores de z-score inferiores a -2 desvios padrão (DP). Hipoteticamente, valores entre -1,9 e -1,1, conceituados como normais pela literatura, foram tidos como de risco para baixa DMO. Em pacientes com mais de 20 anos, o T-score foi calculado e comparado com padrões de adultos jovens. Nessa população, a osteopo-rose foi levada em conta se o escore T fosse inferior a -2,5 DP e a osteopenia, se o escore T estivesse entre -1 e -2,5 DP. Foram comparados os valores de DMO com as características clínicas e tratamento, além de composição corporal.

Os dados foram armazenados em planilhas, e todas as aná-lises estatísticas foram realizadas por intermédio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows (versão 15.0). Foram consideradas como variáveis independentes: sexo, raça, idade ao diagnóstico, idade atual, tempo decorrido sem terapia, contagem leucocitária inicial, infiltração do SNC ao diagnóstico, imunofenotipagem, clas-sificação de risco, tratamento recebido, doses cumulativas de quimioterapia e corticosteroides, estadiamento pube-ral de Tanner, dados antropométricos, valores de DMO e seus DPs e composição corporal. Foram vistas como variáveis dependen-tes as classificações dos valores de DMO: DMO normal, baixa

DMO e risco para baixa DMO em pacientes com idade infe-rior a 20 anos; e de DMO normal, osteopenia e osteoporose para aqueles com idade acima de 20 anos. As variáveis quan-titativas foram expressas em média e DP. As comparações dos valores de DMO com as variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado, exato de Fisher e da razão de veros-similhança. As comparações dos valores de DMO com variá-veis numéricas aconteceram mediante o teste paramétrico *t* de Student. O nível de significância foi de 5%.

RESULTADOS

Do total de 242 pacientes tratados de LLA, 76 foram a óbito por causas diversas e 65 excluídos do estudo por um ou mais crité-rios preestabelecidos, totalizando 101 pacientes, sendo 59,4% do sexo feminino e 77,2% de raça branca. A idade média dos pacientes era de $17,2 \pm 4,9$ anos. Em relação às características ao diagnóstico, a idade média foi de $5,2 \pm 3,6$ anos, e 94% apre-sentaram classificação imunofenotípica de LLA de precursor B. Em 78,2% dos pacientes a leucometria inicial foi menor que 50.000 células/mm³, e houve o diagnóstico de infiltração do SNC em nove pacientes.

O protocolo GBTLI LLA-93 foi utilizado em 44 pacientes e o GBTLI LLA-99, em 57 pacientes, sendo 54,5% classifica-dos como baixo risco. As características relativas ao tratamento encontram-se na Tabela 1. No tocante ao perfil laboratorial, todos demonstraram valores em conformidade com os parâmetros de referência para cálcio, fósforo, magnésio, creatinina e hormô-nios tireoidianos; 16 pacientes mostraram valores de fosfatase alcalina acima da referência para idade e sexo; e 23 (23,4%) apresentaram valores de vitamina D menores que 20 ng/dL.

No que diz respeito ao diagnóstico nutricional, 22,8% foram classificados como sobrepeso e 15,8% obesos, e não houve relação entre essas condições e exposição prévia à radioterapia ($p=0,28$). A distribuição da composição corporal mostrou que os valores de massa magra e conteúdo mineral ósseo foram maiores no sexo masculino, e a massa gorda e a porcentagem de gordura foram maiores no sexo feminino. Os pacientes que tiveram maior tempo decorrido do término do tratamento até o momento do estudo tiveram maiores valores de massa magra, massa gorda, porcentagem de gordura e conteúdo mineral ósseo.

Na investigação, observaram-se dois pacientes com osteone-crose durante o tratamento e outros dois que sofreram fratura de antebraço e tibia também no mesmo período.

No grupo de 79 crianças e adolescentes abaixo de 20 anos, três pacientes (2,9%) contaram com baixa DMO e 16 (15,8%) foram classificados como risco para baixa DMO. As caracterís-ticas dos três pacientes com baixa DMO foram: dois do sexo feminino, média de idade de 17 ± 3 anos e média de $11 \pm 3,6$ anos

do término de tratamento. Dois pacientes foram classificados como LLA comum e um como LLA pré-B; dois foram tratados com GBTLI LLA-93 e um com GBTLI LLA-99; dois foram considerados como baixo risco de recaída e um como alto risco; nenhum paciente teve infiltração do SNC. As médias das doses acumuladas de agentes quimioterápicos e corticosteroides foram: prednisona 2240 ± 1584 mg/m², dexametasona 262 ± 28 mg/m², metotrexate 11713 ± 1635 mg/m², agentes alquilantes 2000 mg/m² e 6-mercaptopurina (6-MP) de 33250 ± 5971 mg/m²; um paciente foi submetido à radioterapia craniana na dose de 18 Gy. Dois pacientes apresentaram baixa DMO de coluna L1–L4 e um de corpo total. Já na composição corporal, a média dos valores foi: conteúdo mineral ósseo (CMO) 1757 ± 376 g, porcentagem de gordura de $28,8 \pm 15,3\%$, massa gorda de $13,6 \pm 8,8$ kg e massa magra de $30,6 \pm 3,3$ kg.

Comparando as características do grupo com DMO normal com as do grupo de risco para baixa DMO, não houve diferença significativa ligada a sexo, raça, idade ao diagnóstico, idade atual, tempo fora de terapia e estadió puberal nem quanto às características iniciais da doença, como imunofenótipo, leucometria inicial, acometimento do SNC, risco de recaída e tratamento quimioterápico recebido, doses acumuladas de prednisona, dexametasona, metotrexate, agentes alquilantes, 6-MP e exposição à radioterapia (Tabela 2). Em comparação dos valores da DMO de coluna lombar L1–L4 e corpo total com a composição corporal dos dois grupos, viu-se diferença significativa em relação à quantidade de massa magra, sendo menor no grupo de risco para baixa DMO de coluna lombar L1–L4 e corpo total ($p=0,043$); nas

demais variáveis de composição corporal não se constatou essa diferença (Tabela 3).

No grupo de 22 pacientes acima de 20 anos, oito (7,9%) apresentaram osteopenia, e não se verificou o diagnóstico de osteoporose. Comparando-se as características clínicas do grupo com DMO normal e com osteopenia, não houve diferença significativa no que diz respeito a sexo, raça, idade ao diagnóstico, tempo sem terapia, imunofenótipo, leucometria inicial, acometimento do SNC, risco de recaída e tratamento quimioterápico recebido, doses acumuladas pelo tratamento quimioterápico de dexametasona, metotrexate, 6-MP e realização de radioterapia (Tabela 4). O grupo de osteopenia de DMO de fêmur demonstrou maior idade que o grupo com DMO normal ($p=0,001$) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes deste estudo apresentou valores normais de DMO, em comparação com a população de referência. Isso demonstra que o ganho de massa óssea ocorre com o aumento da idade e que o tratamento não influencia tal processo.^{9,11} Em nossa investigação, três pacientes apresentaram baixa DMO. Esse achado em populações de mesma idade e sexo varia 5–85% nas diversas pesquisas, dependendo das características dos pacientes, do método de aferição da DMO e da sua interpretação.^{12,13}

Os primeiros dois anos após o término do tratamento da LLA constituem o período mais crítico para a perda óssea, com recuperação e aumento progressivo da massa óssea após esse tempo.¹³ Portanto, os dados sugerem que essa população não

Tabela 1 Características do tratamento da LLA segundo os protocolos do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na Infância (GBTLI), LLA-93 e LLA-99.

Desvio padrão	GBTLI LLA-93		GBTLI LLA-99	
	n=44	%	n=57	%
Sexo: masculino	17	38,6	24	42,1
Idade ao diagnóstico (anos) ^a	5,1±3,3		5,4±3,8	
Meses fora de tratamento ^a	154,6±26,5		89,9±20,8	
Risco: baixo risco	24	54,5	31	54,4
Radioterapia profilática (12 Gy)	17	38,6	1	1,7
Radioterapia terapêutica (24 Gy)	3	6,8	3	5,3
Doses acumuladas ^a				
Prednisona			1.169±160	
Dexametasona	597±265		268±63	
Metotrexate	10.373±331		9.879±2.150	
Agentes alquilantes	–		6.197±4.623	
6-mercaptopurina	36.145±4.936		32.898±539	

^aValores expressos em média (desvio padrão).

teve riscos para a perda de DMO. Alguns estudos mostraram resultados semelhantes: quanto maior o tempo decorrido do término da terapia e quanto mais jovem o paciente ao início do tratamento, maior a chance de recuperar a perda da DMO e ganhar massa óssea adequada.^{14,15} A implicação clínica da baixa DMO nesses pacientes ainda é incerta, especialmente em relação

ao risco de fraturas.¹⁶ A ocorrência de baixa DMO no presente estudo foi de 2%, comparada à prevalência de 11–18,5% de fraturas na literatura.^{17,18} Da mesma forma, verificou-se menor prevalência de osteonecrose em nosso estudo.^{19,20} Atribuem-se esses resultados a possíveis subdiagnósticos e à ausência de busca ativa de osteonecrose em pacientes assintomáticos.

Tabela 2 Distribuição da classificação da densidade mineral óssea de corpo total e coluna lombar L1–L4 dos grupos normais e de risco de pacientes menores de 20 anos quanto às características clínicas e relacionadas ao tratamento.

	DMO coluna lombar L1–L4			DMO corpo total		
	Normal	Risco	Valor <i>p</i>	Normal	Risco	Valor <i>p</i>
Sexo masculino	25 (40,3%)	5 (33,3%)	0,83 ^a	28 (38,9%)	3 (50%)	0,67 ^c
Idade ao diagnóstico (anos)	4,0±2,6	4,4±2,6	0,62 ^b	4,3±2,6	2,7±1,0	0,54 ^b
Idade atual (anos)	15,0±2,9	15,5±3,4	0,61 ^c	15,1±3,0	14,7±3,1	0,72 ^c
Meses fora de terapia	107±33	111±44	0,68 ^b	106±33	120±44	0,94 ^a
Estadio puberal: púbere	57 (91,9%)	13 (86,7%)	0,61 ^c	66 (91,6%)	5 (83,3%)	0,44 ^c
Imunofenótipo LLA precursor B	60 (96,7%)	14 (93,3%)	0,56 ^d	69 (95,8%)	6 (100%)	0,49 ^d
Leucometria inicial	33.049±47.097	33.767±53.261	0,95 ^b	28.532±41.732	54.717±63.659	0,39 ^b
SNC acometido	5 (8,1%)	–	0,57 ^c	5 (6,9%)	–	1,0 ^c
Baixo risco	36 (58,1%)	9 (60%)	1,0 ^a	43 (59,7%)	4 (66,7%)	1,0 ^c
Tratamento						
GBTLI LLA-93	20 (32,2%)	6 (40%)	0,79 ^a	23 (31,9%)	3 (50%)	0,39 ^c
GBTLI LLA-99	42 (67,7%)	9 (60%)		49 (68,1%)	3 (50%)	
Doses acumuladas (mg/m ²)						
Prednisona	1147±121	1244±247	0,27 ^b	1154±136	1307±323	0,27 ^b
Dexametasona	358±202	416±290	0,47 ^b	353±201	446±333	0,69 ^b
MTX	10197±1911	9842±765	0,26 ^b	10141±1817	10656±1443	0,25 ^b
Alquilantes	6162±4635	4044±4057	0,19 ^b	5943±4600	2000	0,19 ^b
6-MP	34091±3461	33447±3070	0,51 ^b	34122±3423	33338±3702	0,65 ^b
Radioterapia	10 (16,1%)	4 (26,7%)	0,45 ^c	11 (15,3%)	2 (33,3%)	0,26 ^a

DMO: densidade mineral óssea; SNC: sistema nervoso central; GBTLI LLA: Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância; MTX: metotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurina; ^ateste qui-quadrado; ^bteste paramétrico *t* de Student; ^cteste exato de Fisher; ^dteste da razão de verossimilhança; *p*<0,05.

Tabela 3 Distribuição da classificação da densidade mineral óssea de corpo total e coluna lombar L1–L4 e composição corporal em relação aos grupos normal e de risco em pacientes menores de 20 anos.

	Classificação DMO coluna lombar L1–L4			Classificação DMO corpo total		
	Normal	Risco	Valor <i>p</i>	Normal	Risco	Valor <i>p</i>
DMO	1.022±172	890±188	0,011 ^a	1.081±126	928±107	0,005 ^a
Massa gorda (kg)	17,3±8,8	13,6±7	0,139 ^a	16,8±8,7	12,3±7,2	0,137 ^a
Massa magra (kg)	35±8,5	29,7±7,4	0,031 ^a	34,6±8,5	27,4±3,8	0,043 ^a
% gordura total	32,1±12	30,4±9,7	0,615 ^a	31,7±11,8	29,1±12,2	0,536 ^a
CMO (g)	2150±633	1919±637	0,209 ^a	2146±629	1548±437	0,248 ^a

^aTeste paramétrico *t* de Student; DMO: densidade mineral óssea; *p*<0,05; CMO: conteúdo mineral ósseo; normal: valores de z-escore menores ou iguais a -2; risco: valores de z-escore entre -1 e -2.

Foram detectados níveis de vitamina D abaixo do normal em 23 pacientes (23,4%). Algumas análises com crianças e adolescentes brasileiros mostraram que 60–70% apresentaram níveis insuficientes de vitamina D, com ingestão inadequada da referida vitamina e de cálcio. Logo, a deficiência desses nutrientes pode não estar relacionada ao tratamento recebido.²¹⁻²⁴ Porém alguns estudos demonstraram que o tratamento da LLA aumenta a incidência da deficiência de vitamina D, o que potencialmente aumentaria o risco de baixa densidade mineral óssea.²⁵

Apesar de a classificação atual da densitometria óssea definir como baixa DMO, na população abaixo de 20 anos de idade, aquela cujos valores de z-escore se encontram abaixo de -2 DP em

comparação à referência para idade e sexo,^{8,10} no presente estudo se observou que o grupo de risco (z-escore entre -1,1 e -1,9), considerado pela literatura como DMO normal, apresentou valores de DMO significativamente menores. Por conseguinte, essa população poderia ser beneficiada por identificação precoce e realização de medidas preventivas, com o intuito de detectar toxicidade óssea em longo prazo e evitar perdas maiores de massa óssea. Algumas dessas medidas estão baseadas em modificações de hábitos de vida, estímulo à atividade física e ingestão de dieta rica em cálcio e vitamina D, para garantir a estabilidade do ganho de massa óssea.^{15,26}

Referente à composição corporal nesse mesmo grupo, também houve diferença entre a quantidade de massa magra e a DMO de

Tabela 4 Distribuição da classificação da densidade mineral óssea de corpo total e cabeça de fêmur dos grupos normal e de osteopenia de pacientes iguais ou maiores de 20 anos quanto às características clínicas e relacionadas ao tratamento.

	Classificação DMO coluna lombar L1–L4			Classificação DMO fêmur		
	Normal	Osteopenia	Valor p	Normal	Osteopenia	Valor p
Sexo masculino	6 (40%)	4 (57,1%)	0,65 ^a	8 (42,1%)	2 (66,7%)	0,57 ^a
Idade ao diagnóstico (anos)	10,1±3,7	8,1±3,8	0,25 ^b	9,2±3,8	11,3±3,1	0,37 ^b
Idade atual (anos)	24,5±2,9	22,7±2,9	0,18 ^b	23,5±3	26,7±0,6	0,001 ^b
Meses fora de terapia	149,6±38,2	166,3±27,2	0,31 ^b	152,8±36,8	168±24	0,5 ^b
Imunofenótipo LLA precursor B	12 (80%)	7 (100%)	0,1 ^c	16 (84,2%)	3 (100%)	0,29 ^c
Leucometria inicial	51.760±98.427,7	32.614,3±65.214,1	0,64 ^b	52.163,2±93.391,9	4.533,3±3.477,5	0,39 ^b
Acometimento SNC	3 (20%)	1 (14,3%)	1,0 ^a	4 (21,1%)	–	1,0 ^a
Baixo risco	4 (26,7%)	4 (57,1%)	0,34 ^a	7 (36,8%)	1 (33,3%)	1,0 ^a
Tratamento GBTLI LLA-93	11 (73,3%)	6 (85,7%)	1,0 ^a	15 (78,9%)	2 (66,7%)	1,0 ^a
Doses acumuladas (mg/m ²)						
Dexametasona	604±268	497±267	0,39 ^b	580±265	503±322	0,65 ^b
Metotrexate	9631±1050	10127±988	0,30 ^b	9821±1010	9582±1408	0,71 ^b
6-MP	33971±4233	36711±4904	0,19 ^b	34851±4583	34793±5146	0,98 ^b
Radioterapia	8 (53,3%)	2 (28,6%)	0,38 ^a	9 (47,4%)	1 (33,3%)	1,0 ^a

DMO: densidade mineral óssea; $p < 0,05$; LLA: leucemia linfóide aguda; SNC: sistema nervoso central; GBTLI LLA: Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância; 6-MP: 6-mercaptopurina; ^ateste exato de Fisher; ^bteste paramétrico t de Student; ^cteste da razão de verossimilhança.

Tabela 5 Distribuição da classificação da densidade mineral óssea de coluna lombar L1–L4 e fêmur e composição corporal em relação aos grupos normal e de osteopenia em pacientes mais velhos ou iguais a 20 anos.

	Classificação DMO coluna lombar L1–L4			Classificação DMO fêmur		
	Normal	Osteopenia	Valor p	Normal	Osteopenia	Valor p
DMO CL L1–L4	1.243±71	1.051±29	<0,001 ^a	–	–	–
DMO fêmur	–	–	–	1,1±0,1	0,9±0,1	0,48 ^a
Massa gorda (kg)	28,0±15,5	17,9±12,8	0,15 ^a	25,0±16,0	23,3±10,9	0,86 ^a
Massa magra (kg)	41,7±9,1	42,2±8,9	0,89 ^a	41,6±8,6	43,8±1,8	0,69 ^a
% gordura total	37,6±13,9	28±15,7	0,15 ^a	34,7±15,8	33,7±5,0	0,91 ^a
CMO (g)	2741±345	2458±420	0,10 ^a	2652±364	2656±601	0,98 ^a

DMO: densidade mineral óssea; CL L1–L4: coluna lombar de vértebras L1–L4; CMO: conteúdo mineral ósseo; ^ateste paramétrico t de Student; $p < 0,05$.

coluna lombar e corpo total. Outro estudo com população semelhante também encontrou essa diferença.²⁷ Isso reforça o fato de que a massa magra é um dos fatores preditivos mais importantes da massa óssea.¹⁶ O tratamento da LLA tem como consequência alterações na composição corporal, como obesidade e diminuição de massa magra, déficits de crescimento e alterações de DMO. As relações entre massa óssea, índices antropométricos e massa magra podem variar de acordo com idade, sexo e velocidade de crescimento, além do estado nutricional, expresso muitas vezes por meio do IMC, que também é um determinante da massa óssea.¹⁶

Também se procedeu à avaliação dos pacientes maiores de 20 anos em oposição ao grupo com osteopenia e ao grupo com valores de DMO normais de coluna lombar e fêmur. Não se constataram diferenças ligadas à doença nem a doses acumuladas de corticosteroides e agentes quimioterápicos relacionados à DMO de coluna lombar L1–L4 e cabeça de fêmur. Somente a média da DMO de coluna lombar L1–L4 foi significativamente menor no grupo de osteopenia, comparada ao grupo com DMO normal. Isso pode ter ocorrido por conta do fato de as vértebras da coluna lombar, mais sensíveis aos fatores tóxicos ósseos, serem compostas por osso trabecular, mais ativo metabolicamente que o osso cortical. A base para o estabelecimento da massa óssea normal do adulto é iniciada no período da infância e adolescência, e o metabolismo ósseo e o desenvolvimento da DMO são influenciados por inúmeros fatores. Qualquer interferência nesse processo tem como consequência o déficit da aquisição da massa óssea, levando ao prejuízo da aquisição do pico de massa óssea, um importante determinante ao risco de fraturas na fase adulta.²⁸

Pela primeira vez, buscou-se avaliar a toxicidade óssea no contexto de pacientes tratados de LLA segundo dois protocolos brasileiros provenientes de uma única instituição. Conhecer a realidade brasileira dos pacientes tratados de LLA infantil diante da toxicidade óssea tardia permite o desenvolvimento de um acompanhamento longitudinal voltado a essa população, com suas características peculiares, proporcionando no futuro boa oportunidade de intervenção. No Brasil, até o momento, não há diretriz nacional de rastreamento dos efeitos colaterais tardios do tratamento antineoplásico, nem mesmo da repercussão da terapia na DMO. O desenvolvimento dessa diretriz forneceria subsídios para a possível criação de escores de risco baseados nas características da população brasileira de

sobreviventes à LLA, no tratamento recebido e em todo o desenvolvimento ósseo peculiar à nossa população.

Esta investigação apresentou algumas limitações: houve perda significativa de pacientes — 53% por óbito e o restante por critérios de exclusão —, com diminuição na amostra de estudo e possível impacto nos resultados apresentados. Como se tratou de estudo transversal, não foi possível verificar associação de causa e efeito entre a toxicidade óssea e o tratamento da LLA. Também não se utilizou um *software* com dados de referência da população pediátrica brasileira para comparar os valores de DMO da nossa população. Finalmente, também não foi usada população de crianças saudáveis como controle para comparação dos dados, e, assim, não fomos capazes de determinar se aconteceram outros fatores que influenciam a toxicidade óssea, além de exposição ao tratamento.

Pode-se concluir que o impacto do tratamento dos protocolos brasileiros GBTLI LLA-93 e LLA-99 sobre a DMO dos sobreviventes de LLA em longo prazo foi baixo, e 2,9% dos pacientes apresentaram baixa DMO.

Por meio deste estudo, foi possível caracterizar um grupo de risco para baixa DMO composto de 15,8% dos pacientes, cujos valores de DMO de corpo total e coluna lombar L1–L4 foram significativamente menores que a população estudada, valores que são considerados normais (abaixo de 2 DP) na literatura. Esse grupo poderá ser beneficiado por ações preventivas da perda de massa óssea e pelo desenvolvimento de protocolos para acompanhamento longitudinal e detecção da toxicidade óssea. Na população estudada, a ocorrência de fraturas (2%) e de osteonecrose (2%) foi pouco frequente, entretanto não foi realizada a busca ativa da osteonecrose nos pacientes assintomáticos. A massa magra esteve relacionada aos valores de DMO de corpo total e coluna lombar L1–L4 nos pacientes menores de 20 anos, e quanto maiores os valores de massa magra, maior a DMO. O presente estudo sugeriu associação positiva entre massa magra e DMO, ratificando a sua importância no desenvolvimento da massa óssea.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121:e705-13.
2. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly W, Ness KK, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1270-6.

3. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist*. 2001;6:278-85.
4. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:1-9.
5. Tragiannidis A, Dokos CH, Sidi V, Papageorgiou T, Koliouskas D, Karamouzis M, et al. Alterations of bone mineral metabolism of children with different cell lineage types of acute lymphoblastic leukaemia under chemotherapy. *Hippokratia*. 2011;15:43-7.
6. Kohler JA, Moon RJ, Sands R, Doherty LJ, Taylor PA, Cooper C, et al. Selective reduction in trabecular volumetric bone mineral density during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone*. 2012;51:765-70.
7. Watsky MA, Carbone LD, An Q, Cheng C, Lovorn EA, Hudson MM, et al. Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1451-6.
8. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BF, International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflection. *J Clin Densitom*. 2014;17:219-24.
9. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr*. 2012;161:983-90.
10. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:37-47.
11. Silva CC, Goldberg TB, Nga HS, Kurokawa CS, Capela RC, Teixeira AS, et al. Impact of skeletal maturation on bone metabolism biomarkers and bone mineral density in healthy Brazilian male adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:450-6.
12. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, McCammon EA, Tylavsky FA, Danish RK, et al. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:77-87.
13. Muszynska-Roslan K, Konstantynowicz J, Krawczuk-Rybak M, Protas P. Body composition and bone mass in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:200-4.
14. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1215-21.
15. Marinovic D, Dorgeret S, Lescoeur B, Alberti C, Noel M, Czernichow P, et al. Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study. *Pediatrics*. 2005;116:e102-8.
16. Chaiban J, Muwakkit S, Arabi A, Jomaa L, Daouk LO, El-Rassi R, et al. Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies. *J Clin Densitom*. 2009;12:441-9.
17. Höglér W, Wehl G, van Staa T, Meister B, Klein-Franke A, Kropshofer G. Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of fracture risk with the General Practice Research Database. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:21-7.
18. Rayar MS, Nayiager T, Webber CE, Barr RD, Athale UH. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:77-82.
19. te Winkel ML, de Muinck Keizer-Schrama SM, de Jonge R, van Beek RD, van der Sluis IM, Hop WC, et al. Germline variation in the MTHFR and MTRR genes determines the nadir of bone density in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Bone*. 2011;48:571-7.
20. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19:3066-72.
21. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2009;54:15-21.
22. Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr*. 2014;17:787-94.
23. Bueno MB, Fisberg RM, Maximino P, Rodrigues GP, Fisberg M. Nutritional risk among Brazilian children 2 to 6 years old: a multicenter study. *Nutrition*. 2013;29:405-10.
24. Martini LA, Verly Jr. E, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition*. 2013;29:845-50.
25. Reisi N, Iravani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and bone mineral status in the long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Prev Med*. 2015;6:87.
26. Jarfelt M, Fors H, Lannering B, Bjarnason R. Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:303-9.
27. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, Andreoni S, Geloneze B, Lederman H, et al. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Radiat Oncol*. 2013;8:39.
28. Borges JL, Brandão CM. Low bone mass in children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:775-82.