

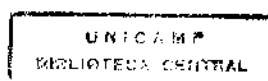
ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

**TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA
EM MENINAS: REPERCUSSÕES SOBRE O
DESENVOLVIMENTO PUBERAL E
CRESCIMENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de mestre em Medicina

ORIENTADOR: Prof. Dr. Aloísio José Bedone

UNICAMP
1994



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TIJUNICAMP
	M764t
V.	Ex.
TOMBO BC/	22613
PROC.	286/94
C	☐ 0 ☒ X
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13/10/94
N.º CPD	

CM-00062117-8

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Monteiro, Ilza Maria Urbano
M764t Tratamento da leucemia linfóide aguda em meninas : repercussões sobre o desenvolvimento puberal e crescimento / Ilza Maria Urbano Monteiro. -- Campinas, SP : Is.n.1, 1994.
Orientador : Aloísio Jose Bedone.
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.
1. Leucemia linfóide aguda. 2. Puberdade precoce. 3. Crescimento. I. Bedone, Aloísio Jose. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
32- CDD -616.994 19
-612.661
-612.6

Índices para catálogo sistemático:

1. Leucemia linfóide aguda 616.994 19
2. Puberdade precoce 612.661
3. Crescimento 612.6

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais e minha avó, pelo amor, incentivo e apoio
que sempre me dedicaram**

**Ao meu marido Léo, por compreender e
compartilhar dos meus ideais**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que colaboraram para o processo de realização deste trabalho, em muito especial:

Dr. Aloísio José Bedone, o orientador desta dissertação, pela grande ajuda e estímulo a cada etapa de produção do conteúdo.

Dr. Aarão Mendes Pinto Neto

Dr. Anibal Faúndes

Dra. Cristina Laguna Benetti Pinto

Dra. Egle Cristina Couto

Fernanda Atibaia

Joaquim Meira Monteiro

Dra. Lúcia Costa-Paiva

Dr. Luiz G. Bahamondes

Dr. Marcos Antonio Perrotti

Maria Helena de Souza

Regina Celi

Dra. Sílvia Brandalise

Dra. Vera Lúcia de Jesus Aranega

Médicos e funcionários Centro Inf. de Invest. Hematológicas "Dr. Domingos A. Boldrini"

Centro de Pesquisa e Controle das Doenças Materno Infantis de Campinas
- CEMICAMP

Centro Infantil de Investigações Hematológicas "Dr. Domingos A. Boldrini"

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	02
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	21
3.1. Seleção de sujeitos	21
3.2. Definição de variáveis	23
3.3. Coleta de dados	25
3.4. Tamanho amostral	26
3.5. Processamento e análise dos dados	26
3.6. Aspectos éticos	27
4. RESULTADOS	29
4.1. Desenvolvimento Puberal	29
4.2. Crescimento	37
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	65

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS	77

RESUMO

Novos procedimentos no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) melhoraram a sobrevida e os índices de cura. Por causa disto, a observação de efeitos tardios decorrentes do tratamento pode ser avaliada. Estes efeitos são, principalmente, puberdade precoce ou tardia e deficiência no crescimento. Com o objetivo de avaliar as alterações no desenvolvimento puberal e no crescimento, foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo com crianças tratadas de LLA, no Centro de Investigações Hematológicas "Dr. Domingos A. Boldrini ". As idades médias de telarca, pubarca e menarca foram comparadas com as de um grupo controle. O grupo estudado foi dividido de acordo com a dose de radioterapia cranial utilizada (18- ou 24- Gy) e a idade de início do tratamento (menos de cinco ou cinco ou mais anos). A avaliação do crescimento foi realizada durante e anos depois do tratamento. Os resultados mostraram puberdade precoce no grupo estudado. O principal fator associado foi a idade no início do tratamento. Observou-se crescimento retardado durante e após o tratamento, com 18- ou 24- Gy; o grupo mais afetado foi o tratado com 24- Gy de irradiação cranial. Não houve influência da idade no início do tratamento sobre a deficiência no crescimento.

SUMMARY

New procedures in the treatment of acute lymphocytic leukemia (ALL) have improved the survival and cure rates. Because of that, observation of late effects can be evaluated. These effects are precocious or late puberty and impaired growth, mainly. In order to evaluate the changes in pubertal development and growth, a retrospective and descriptive study was done with children treated by ALL at the Childhood Hematological Investigations Center *Dr. Domingos A. Boldrini*. The average ages of thelarche, pubarche and menarche were compared to a control group. The study group was divided according to the used cranial irradiation dosis (18- or 24-Gy) and before or after five years old in the beginning of the treatment. The growth evaluation was performed during the treatment and some years after that. The results have shown early puberty in the studied group. The main associated factor was the age in the beginning of the treatment. Impaired growth was observed during and after the treatment with 18- or 24-Gy cranial irradiation; the most affected group was the one treated with 24-Gy. There was no correlation between age at the beginning of the treatment and growth deficiency.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O convívio com pessoas curadas de câncer tem sido um fato cada vez mais comum em nossa sociedade. Até poucas décadas atrás, o diagnóstico de câncer significava morte em praticamente todos os casos. O advento da quimioterapia e o uso da radioterapia iniciaram uma fase de elevação progressiva das taxas de sobrevida. Inicialmente, entretanto, estas taxas eram limitadas e a cura extremamente rara. Qualquer terapia que se mostrasse eficaz era utilizada na tentativa de se garantir a maior sobrevida possível ao paciente. Os efeitos colaterais destas terapias traziam preocupações aos profissionais de saúde, mas, por falta de opções mais seguras, estes efeitos eram apenas monitorizados. O tratamento era abandonado somente se o risco de morte por utilizá-lo fosse maior que o do próprio câncer.

Passou-se a observar que quanto mais precoce a detecção do câncer, melhores as chances de eficácia do tratamento. O aperfeiçoamento de métodos diagnósticos para detecção precoce do câncer, assim como a associação de terapias quimioterápicas multimodais e coordenadas com a radioterapia, têm aumentado as taxas de sobrevida para vários tipos de câncer (D'ANGIO, 1992).

O aumento das taxas de sobrevida trouxe também maiores possibilidades de cura. Isto fez com que déssemos uma atenção especial a pessoas que tiveram um câncer curado na infância, pelas possíveis repercussões do tratamento na vida de tais pessoas.

O aumento da sobrevida destes indivíduos tem possibilitado a observação de efeitos colaterais decorrentes do tratamento utilizado. Durante as primeiras décadas, o tempo de observação das crianças tratadas por câncer era muito curto, pois estas morriam durante o tratamento ou meses após. Mais recentemente, muito mais crianças têm sido acompanhadas, e por muito mais tempo após o término do tratamento, tornando possível a observação de efeitos colaterais que se manifestam após a infância, com o término de seu desenvolvimento.

Quando se observam as taxas de sobrevida por década, em crianças tratadas de câncer e jovens antes dos 15 anos de idade, de 1950 a 1980, constata-se que em 1950, esta taxa era de 20%, subindo para 54% em 1980 (YOUNG e cols., 1986). O aumento destes índices tem possibilitado observar a cura da maioria das crianças sem sinais de recidiva após cinco anos do diagnóstico (MORRIS-JONES, 1991).

Pode-se afirmar que pelo menos 12 tipos de câncer podem ser curados com protocolos efetivos de quimioterapia e radioterapia (KRAKOFF, 1987). Estima-se que, a cada ano, são tratados nos Estados Unidos da América 6.600 novos casos de câncer em crianças e jovens com menos de 15 anos de idade. Aproximadamente 60 % destes indivíduos, ou seja, em torno de 4.000, poderão ser curados (YOUNG e cols., 1986). A estimativa em 1980 era de que em um futuro próximo,

uma em cada 1.000 pessoas com idade ao redor de 20 anos, poderia ter sido curada de algum tipo de câncer (MORRIS-JONES, 1991).

Dos vários tipos de câncer que atingem a infância e adolescência, a leucemia linfóide aguda (LLA) é um dos mais comuns. Além de ser predominante em crianças, a LLA tem melhor prognóstico em tal faixa etária. Os avanços no tratamento da doença, com emprego de melhores drogas quimioterápicas e a introdução da radioterapia cranial para profilaxia da invasão leucêmica do sistema nervoso central (SNC), têm aumentado as taxas de sobrevida em crianças, após cinco anos, de 20 para 65% nas últimas três décadas, chegando em alguns serviços a 90% (BIRCH e cols., 1988; STILLER & BUNCH, 1990).

Como decorrência destes resultados surgiram preocupações referentes à qualidade de vida dos indivíduos que sobreviveram após o tratamento. Alguns estudos detectaram repercussões que alteram negativamente a qualidade de vida em aproximadamente 40% dos pacientes (MEADOWS, KREJMANS, BELASCO, 1980; MEADOWS, HOBBIE, JARRET, 1986).

Estes efeitos decorrentes do tratamento variam desde alterações laboratoriais subclínicas até graves repercussões sobre os diferentes órgãos e sistemas. Praticamente qualquer sistema pode ser atingido pelo tratamento quimioterápico e radioterápico, como por exemplo, sistemas nervoso, cardiovascular, ósteo-muscular, gastrointestinal, urinário ou endócrino (OLIFF & LEVINE, 1982).

Sabe-se, no entanto, que os efeitos colaterais secundários à quimioterapia ocorrem durante o tratamento, com possibilidade de

reversão após o final deste. Os tecidos mais susceptíveis são os que apresentam velocidade de divisão celular maior; entre eles, as células do sangue, o trato gastrintestinal e as células germinativas. A regeneração das células do sangue e das gastrintestinais ocorre com relativa rapidez, mesmo durante o tratamento (BLATT & BLEYER, 1989). Há, entretanto, dúvidas sobre a recuperação das células germinativas, embora não tenham sido observados casos de alterações nas gestações subsequentes, tais como, maior ocorrência de abortos espontâneos ou filhos com malformações (BOSS, 1976; SYMINGTON, MACKAY, LAMBERT, 1977).

Com relação à radioterapia, os efeitos lesivos persistem após seu término, sendo em geral, definitivos. O que tem sido observado é a necessidade de um tempo de latência para a manifestação dos efeitos radioterápicos. A radioterapia permanece atuando sobre os tecidos atingidos após cessado o tratamento, efeito este notadamente observado após radioterapia cranial. Seus efeitos colaterais, contudo, têm sido minimizados pela melhoria das técnicas utilizadas (BLATT & BLEYER, 1989).

Os efeitos adversos, tanto da radioterapia quanto da quimioterapia, dependem da idade do paciente, duração do tratamento, dose e, no caso da quimioterapia, do tipo de droga utilizada. As crianças parecem tolerar melhor que os adultos os efeitos adversos relacionados à quimioterapia; entretanto, por se encontrarem em desenvolvimento, os tecidos afetados podem sofrer sequelas irreversíveis. O tratamento realizado na infância pode trazer implicações no desenvolvimento posterior destas crianças (BLATT & BLEYER, 1989).

Têm-se observado alterações no desenvolvimento puberal e no crescimento como consequência do tratamento de LLA na infância. Há, entretanto, algumas dúvidas quanto a estas alterações, que vêm sendo elucidadas pelo aumento no número de pacientes curados. Além do número, vem aumentando o tempo de observação após o tratamento, pela maior sobrevida. Efeitos que antes não eram percebidos, pois as crianças não sobreviviam, vêm sendo estudados com o acompanhamento de anos após o tratamento.

Repercussões sobre o desenvolvimento puberal

As alterações no desenvolvimento puberal em crianças tratadas de LLA, podem ser tanto adiantamento como atraso da puberdade.

Alguns estudos encontraram maior incidência de puberdade precoce, notadamente em meninas. A explicação mais provável é que a irradiação craniana pode, em alguns casos, induzir o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise (LEIPER e cols., 1988).

Em estudo realizado com 255 crianças tratadas de LLA com quimioterapia e radioterapia, cuja idade média por ocasião do tratamento era de 3,9 anos para as meninas e de 4,8 anos para os meninos, observou-se puberdade precoce (mais de dois desvios padrão da média) em 20% das meninas (24 de 121) e em aproximadamente 3% dos meninos (4 de 134) (LEIPER e cols, 1988). Outro estudo, compilando dados da literatura, observou que a frequência de puberdade precoce variou entre 10 e 20% em meninas com LLA submetidas a tratamento com radioterapia craniana (BRAUNER, THIBAUD, RAPPAPORT, 1990).

Estas observações são correlatas com o que se tem observado na clínica, no que se refere à abordagem em casos de alterações da maturação sexual. Ao que parece, o eixo hipotálamo-hipófise é mais facilmente estimulado na menina que no menino. É mais comum encontrarmos puberdade precoce em meninas e puberdade tardia em meninos, sendo mais fácil desencadear o processo puberal em meninas com puberdade retardada, quando comparada aos meninos (STANHOPE, BROOK, PRINGLE, 1987). Do mesmo modo, tem-se conseguido êxito mais facilmente quando se procura bloquear o processo de puberdade precoce em meninos (DONALDSON, STANHOPE, LEE, 1984).

Mesmo quando não se observa puberdade precoce - aparecimento de algum sinal de maturidade sexual secundária antes dos oito anos de idade para meninas (STYNE & GRUMBACH, 1990) - pode-se notar em alguns estudos precocidade no desenvolvimento puberal. A idade da menarca em meninas tratadas de LLA foi de 12,2 anos contra 13,1 anos da população geral na Suécia, sendo esta diferença estatisticamente significativa (MOELL e cols., 1988).

Contrariamente, outros autores observaram atraso puberal em meninas tratadas de LLA com uma incidência maior que na população geral. Esta alteração tem sido notada mais frequentemente com doses de radioterapia superiores a 35 grays (Gy) (BRAUNER e cols. 1990). Quando se utilizou doses entre 18 e 24 Gy, foi mais comum o desenvolvimento de puberdade precoce (LEIPER e cols., 1988).

Permanecem controvérsias, no entanto, pois em estudo realizado com 52 crianças holandesas, tratadas de LLA, com dose de

25- Gy para irradiação cranial, não se observou puberdade precoce. Isto mostrou que a dose de radioterapia não deve ser o único fator determinante dessas alterações. Neste estudo, pode-se notar que quando o tratamento foi instituído antes dos sete anos de idade, o desenvolvimento puberal e a idade da menarca foram semelhantes aos da população geral; quando o tratamento foi iniciado após os sete anos, a idade da menarca foi 14 anos, superior à da população geral (12,5 anos) (HOKKEN- KOELEGA e cols., 1993).

Além da radioterapia, a quimioterapia pode determinar alterações no desenvolvimento puberal, provavelmente por seu efeito sobre as gônadas. A sensibilidade dos ovários parece depender da idade e da droga utilizada. Têm sido descritos casos de infertilidade e amenorréia em mulheres que receberam agentes quimioterápicos (OLIFF & LEVINE, 1982).

O efeito do tratamento quimioterápico sobre os tecidos gonadais é controverso e tem suscitado um grande número de estudos sobre as condições reprodutivas das pacientes que sobrevivem após o tratamento. As células gonadais apresentam alta velocidade de duplicação no menacme e parece haver maior risco de lesão após a menarca.

A lesão gonadal após a quimioterapia está bem documentada em adultos (QUIGLEY e cols., 1989). Foi observado que a dose necessária para provocar falência gonadal é menor em pacientes com mais de 40 anos, quando comparada com mulheres adultas mais jovens (KOYAMA e cols., 1977). Este fato pode ser explicado pela redução do

número de oócitos viáveis que ocorre com o aumento da idade (OLIFF, 1982).

Estas considerações adquirem particular interesse quando estamos diante de pacientes adolescentes ou pré-púberes. Não há consenso no que diz respeito à susceptibilidade das gônadas em meninas pré-púberes, comparadas com púberes (SCHILSKY e cols., 1980; HUGHES, NAPIER, THOMPSON, 1980; CHAPMAN, 1982). Alguns trabalhos têm mostrado que os efeitos da quimioterapia em meninas pré-púberes trazem menos consequências que em adolescentes e mulheres adultas. Encontrou-se alteração na função ovariana em seis de 18 pacientes pós púberes tratadas de leucemia aguda, numa proporção superior à observada em meninas pré-púberes (uma em 17) (SIRIS, LEVENTHAL, VAITUKAITIS, 1976). Foi também observada falência ovariana em 28% das mulheres tratadas antes dos 24 anos de idade, contra 86% após esta faixa etária (KREUSER e cols., 1987).

Já quando se comparou meninas tratadas próximas à puberdade com outras mais jovens, as primeiras apresentaram atraso puberal com maior frequência (HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993).

Em virtude de possíveis variações de susceptibilidade das gônadas nas várias faixas etárias, poderia haver, portanto, diferenças no grau de comprometimento e nas repercussões do tratamento quimioterápico.

Além da idade e do estágio puberal, o tipo de droga quimioterápica utilizada é importante. As drogas citostáticas que mais frequentemente determinam alterações sobre as gônadas são os agentes

alquilantes; entre eles, ciclofosfamida, clorambucil, procarbazina e bissulfan (SMALLEY & WALL, 1966; ULDALL, KERR, TACCHI, 1972; SHERINS & De VITA, 1973). A observação de 38 crianças tratadas com ciclofosfamida antes da menarca, mostrou um caso de falência ovariana (LENTZ, BERSTEIN, STEFFES, 1977). Já com relação às mulheres adultas, observou-se uma incidência de 77% de falência ovariana após o tratamento com a mesma droga (WARNE e cols., 1973).

Contudo, apesar do uso desta e de outras drogas lesivas às gônadas, a falência ovariana não tem sido observada na infância com freqüência. O ovário em repouso parece ser mais protegido contra os efeitos colaterais da quimioterapia (GLODE, ROBINSON, GOULD, 1981; NSEYO e cols., 1985).

Os resultados obtidos em estudos com crianças tem sido conflitantes (QUIGLEY e cols., 1989); alguns têm demonstrado desenvolvimento puberal e função gonadal normais (SIRIS e cols., 1976; CHESSELLS, 1983; BLATT, POPLACK, SHERINS, 1981) e outros, vários graus de lesão gonadal (SHALET e cols., 1977; SHALET, 1980; SHALET e cols., 1981).

Em relação ao desenvolvimento puberal, parece que são fatores importantes tanto a dose de radioterapia como a idade do tratamento. Crianças tratadas com doses altas de radioterapia cranial tendem a apresentar atraso puberal. Com o uso de doses mais baixas observa-se maior incidência de puberdade precoce. Entretanto, estudos realizados com doses mais baixas também evidenciaram atraso puberal em alguns

casos. Nestes estudos foi levantada a hipótese de que a idade do tratamento pudesse ter influenciado no desenvolvimento puberal, pois se observou que o atraso foi mais comum quando o tratamento ocorreu após os sete anos de idade.

Repercussões sobre o crescimento

Recentemente, com o aumento nas taxas de sobrevida e cura, pudemos estudar melhor os efeitos do tratamento da LLA sobre o crescimento (SILBER, LITTMAN, MEADOWS, 1990).

Severo retardo de crescimento tem sido observado em crianças tratadas de LLA, sendo que 10 a 15 % delas encontraram-se no percentil 5 ao final do tratamento (BAMFORD e cols., 1976; OBERFIELD e cols., 1986). Esta alteração parece dever-se à deficiência de hormônio de crescimento (GH), decorrente da profilaxia ou tratamento da invasão leucêmica no sistema nervoso central. Os métodos utilizados para esta profilaxia são a quimioterapia intra-tecal e a radioterapia cranial.

A maioria dos autores concorda que a radioterapia é o principal causador de alterações no crescimento, por determinar disfunção pituitária, da qual a deficiência de GH é a mais comum (PERRY-KEENE e cols., 1976; OLIFF e cols., 1979; WELLS e cols., 1983; LEIPER e cols., 1988; URUENA e cols., 1991).

Em estudo acompanhando dez meninas tratadas de LLA, onde a quimioterapia utilizada foi vincristina, prednisona, 6-mercaptopurina, metotrexate e ciclofosfamida, e as doses de radioterapia cranial variaram

de 20 a 24 Gy, encontraram-se alterações nas curvas de crescimento de dois desvios padrão da média da população normal durante o tratamento e meio desvio padrão após seu término. A altura final destas meninas foi de um desvio padrão abaixo da média quando comparadas com crianças saudáveis da mesma faixa etária (MOELL e cols., 1988).

A deficiência de GH pode ser parcial e persistir durante vários anos após o tratamento. A manifestação desta deficiência depende do estágio puberal em que a criança está sendo observada. Na fase pré-puberal são suficientes pequenas quantidades de GH para assegurar o crescimento normal; nesta fase, os efeitos não podem ser bem dimensionados. Entretanto, quando a criança atinge a puberdade, o aumento da demanda de GH não é suprido, tornando mais evidentes as alterações do crescimento, com achatamento do estirão puberal (MOELL, 1988).

Não somente o uso da radioterapia, mas também a dose, parece influenciar as alterações do crescimento. A radioterapia tem sido utilizada em doses variando entre 12 e 50 Gy, sendo mais comum o uso de 18 ou 24 Gy. O grau de retardo parece ser dose-dependente. Os estudos têm mostrado que o uso de 30 Gy pode determinar aproximadamente 50 % de retardo de crescimento (ONOHAMA e cols., 1977; OBERFIELD e cols.1986).

Atualmente há tendência em se utilizar doses mais baixas, entre 18 e 24 Gy, que se têm mostrado eficazes para profilaxia do sistema nervoso central, na maioria dos casos. Estas doses pouco frequentemente determinam retardo de crescimento, que, quando

ocorre, parece ser mais discreto (SHALET e cols., 1979; HAMIKI, 1980). Este é um dos motivos para uma tendência em se utilizar doses mais baixas, porém efetivas, para irradiação cranial, preferencialmente 18 Gy.

A comparação entre crianças tratadas com 18 e 24 Gy evidenciou que o primeiro grupo apresentou recuperação completa da curva de crescimento (COGNANI e cols., 1988). Entretanto, há estudos que mostraram alterações persistentes do crescimento mesmo com doses mais baixas. Observou-se deficiência de GH em crianças com doses de 18 Gy (KIRK, RAGGI, LATHY, STEVENS, 1987; CLAYTON e cols., 1988; BRAUNER e cols., 1990), permanecendo, portanto, algumas controvérsias a respeito dos efeitos desta dose de radioterapia sobre o crescimento.

Além da dose de radioterapia, a idade em que é realizada pode influenciar as alterações sobre o crescimento. Observamos que os efeitos mais evidentes ocorrem quando o tratamento é instituído antes dos cinco anos de idade (BERRY, ELDERS, CRIST, 1983), ou antes dos sete anos (BERGLUND e cols., 1985; BRAUNER, CZERNICHOW, RAPPAPORT, 1986). Esta mesma constatação não foi observada por outros autores (HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993), permanecendo, pois, dúvidas sobre a real influência da idade na determinação da deficiência do crescimento.

Assim como a radioterapia, a quimioterapia pode contribuir para a desaceleração do crescimento linear. Acredita-se que esta desaceleração, que ocorre durante o tratamento, deva-se ao uso de quimioterápicos, principalmente os esteróides (BOZZOLA e cols., 1991;

HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993). Esta alteração parece ser temporária e, assim que suspenso o tratamento, costuma ocorrer o retorno ao crescimento normal ("catch-up") (BLATT & BLEYER, 1989). Em pacientes com LLA submetidas a tratamento com quimioterapia intratecal e sistêmica, seguindo os protocolos tradicionais, sem radioterapia, observou-se que a velocidade de crescimento, cinco anos após o diagnóstico, era similar à das crianças saudáveis, sugerindo que o efeito das medicações sobre o crescimento foi mínimo (KATZ e cols., 1991).

Além disso, a comparação entre grupos irradiados e não irradiados, onde as drogas quimioterápicas utilizadas foram as mesmas, evidenciou a recuperação das crianças não irradiadas logo após cessada a quimioterapia (HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993). Isto mostra que a quimioterapia não deve colaborar no retardo definitivo do crescimento.

Em relação ao crescimento, o tratamento radioterápico, ao que parece, produz efeitos mais danosos que o quimioterápico. Estas alterações são maiores quando as doses utilizadas de radioterapia são iguais ou superiores a 30 Gy. Para o tratamento da LLA, têm-se utilizado doses de 18 e 24 Gy, sendo que, para alguns autores, 18 Gy seriam insuficientes para produzir alterações definitivas no crescimento. Entretanto, outros estudos têm demonstrado retardo de crescimento, inclusive com doses de 18 Gy.

Há também algumas dúvidas a respeito da importância do fator idade de início do tratamento, no que diz respeito ao crescimento. Alguns estudos revelaram que quanto mais precocemente o tratamento

é realizado, maiores repercussões ocorrem. A persistência do comprometimento na produção de GH poderia justificar esta observação. Seria oportuno verificar se é a dose de radioterapia ou a idade por ocasião do tratamento o fator mais importante na determinação do retardo do crescimento, principalmente em se tratando das doses mais baixas (18 e 24 Gy).

Em resumo, o aumento nas taxas de sobrevida e as maiores possibilidades de cura da LLA têm permitido que um maior número de sobreviventes chegue à idade adulta. Este fato, assim como proporcionou maiores informações sobre os efeitos tardios do tratamento, também evidenciou controvérsias a respeito. O desenvolvimento puberal pode ser afetado, tanto com aceleração como com atraso. O crescimento pode ser retardado pela radioterapia, havendo, no entanto, controvérsias principalmente sobre as doses mais baixas.

Atualmente, as doses de radioterapia utilizadas têm sido mais baixas, sendo que em alguns casos (os mais leves), a radioterapia cranial não é utilizada. Restam dúvidas, no entanto, se a dose de 18 Gy determina menos efeitos sobre o desenvolvimento puberal e sobre o crescimento.

Uma questão não totalmente resolvida é a interação entre alterações do desenvolvimento puberal e a ação direta da radioterapia sobre o crescimento.

Não está claro se é a precocidade sexual ou o déficit de GH o fator mais importante na determinação da estatura final das meninas

tratadas de LLA. Maiores conhecimentos sobre a interação destas alterações poderão contribuir para uma melhor abordagem clínica em meninas acompanhadas durante a puberdade.

Com o objetivo de estudar o desenvolvimento puberal e o crescimento após o tratamento de LLA, foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo em meninas que não apresentaram sinais de recaída da doença, durante ou após o tratamento.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar o desenvolvimento puberal e o crescimento de meninas com leucemia linfóide aguda tratada na infância com radioterapia cranial e quimioterapia.

2.2. Objetivos específicos

- comparar as idades da telarca, pubarca e menarca de meninas tratadas de LLA com um grupo controle.
- comparar as idades da telarca, pubarca e menarca entre as meninas tratadas com doses radioterápicas de 18 ou 24 Gy.
- comparar as idades da telarca, pubarca e menarca entre as meninas tratadas de LLA antes dos cinco anos e com cinco ou mais anos de idade.

- determinar que variável teve maior influência nas alterações do desenvolvimento puberal, quando estas forem observadas.
- comparar as médias das estaturas em meninas tratadas de LLA no final, com um, dois e mais de dois anos do tratamento, em relação ao início do mesmo.
- comparar a variação da estatura nos grupos tratados com 18 e 24 Gy.
- comparar a variação da estatura nos grupos tratados antes dos cinco e com cinco ou mais anos de idade.
- identificar que variável mais influenciou na determinação da média das estaturas observadas com mais de dois anos de tratamento, em meninas com LLA.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. Seleção dos sujeitos

Foi desenvolvido um estudo descritivo e retrospectivo que envolveu prontuários de meninas tratadas de LLA, no período de 1 de Janeiro de 1980 a Janeiro de 1991, que tiveram diagnóstico confirmado histologicamente através de biópsia de medula óssea, atendidas no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, Campinas - São Paulo.

Os critérios de inclusão foram : ter apresentado primeira remissão (ou seja, um único tratamento); ter completado o tratamento no Centro Infantil Boldrini; ter pelo menos uma medida da estatura antes e outra após o tratamento; ter sido tratada antes da puberdade; ter sido submetida a tratamento com quimioterapia sistêmica e intratecal, assim como à radioterapia cranial de 18 ou 24 Gy, segundo protocolos então utilizados no serviço (anexo1).

Como critérios de exclusão foram considerados a ocorrência de alterações genéticas ou endocrinopatias associadas.

Foram selecionadas 75 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. A idade média das meninas foi 4,6 anos (DP= 2,6 anos), variando de 1 a 9 anos. Todas apresentavam medidas de estatura no início do tratamento e ao final deste. Destas, 59 apresentavam anotações de medidas de estatura (real ou estimada) com um ano após o tratamento. Dentre as 59, 51 tinham também anotadas as medidas de estatura (real ou estimada) com dois anos após tratamento. Das 51 pacientes, 36 tinham avaliação da estatura com mais de dois anos do tratamento. As pacientes foram subdivididas de acordo com a dose de radioterapia cranial utilizada, 18 ou 24 Gy, e de acordo com a idade de início do tratamento, antes dos cinco e com cinco ou mais anos de idade. A apresentação do número de casos, de acordo com as características acima descritas, encontra-se na TABELA 1.

TABELA 1

NÚMERO DE CASOS EM QUE SE MEDIU A ESTATURA DE ACORDO COM O TEMPO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO, À DOSE DE RADIOTERAPIA CRANIAL E À IDADE NO INÍCIO DO TRATAMENTO

Tempo em relação ao tratamento	Dose de radioterapia		Idade no início do tratamento	
	18Gy	24 Gy	< 5ANOS	≥ 5 ANOS
Início	59	16	41	34
Final	59	16	41	34
1 ano	46	13	29	30
2 anos	38	13	25	26
> 2 anos	25	11	19	17

Para avaliação do desenvolvimento puberal, foram estudadas 42 pacientes que já haviam apresentado telarca, das quais 40 tinham apresentado pubarca e 32, menarca.

Na comparação dos resultados relacionados ao desenvolvimento puberal - idades de telarca, pubarca e menarca - foi utilizado um estudo realizado com meninas saudáveis, selecionadas do Ambulatório de Ginecologia de Adolescentes do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM). Foram obtidas informações relativas à idade de menarca em 6.608 adolescentes. Destas, 232 apresentavam informações no prontuário sobre as idades de telarca e pubarca.

3.2. Definição de variáveis

3.2.1. Variáveis independentes

- idade no início do tratamento: idade da paciente em anos completos na época de início do tratamento quimioterápico.
- dose de radioterapia utilizada: quantidade em Gy utilizada para irradiação do sistema nervoso central para profilaxia ou tratamento da invasão leucêmica. As doses utilizadas foram de 18 ou 24 Gy.

- escore z para estatura inicial (SDS inicial): obtido através da razão entre a diferença entre estatura em centímetros no início do tratamento e estatura média esperada para esta idade e o desvio padrão da estatura correspondente nesta idade $(X - \bar{X} / DP)$. A estatura inicial foi medida em centímetros utilizando-se o antropômetro ou a régua da balança de peso, de marca Filizola.

3.2.2. Variáveis dependentes

- idade da telarca: idade em anos completos no início do desenvolvimento mamário referida pela mãe ou pela criança.
- idade da pubarca: idade em anos completos do aparecimento dos pelos pubianos, referida pela mãe ou pela criança.
- idade da menarca: idade em anos completos na ocorrência da primeira menstruação.
- escore z para estatura ao final do tratamento (SDS final trat.): calculado da mesma forma que o inicial, sendo entretanto utilizada a estatura ao final do tratamento.
- escore z para estatura com um ano após o término do tratamento (SDS 1 ano): calculado da mesma forma, com a estatura real ou estimada, com um ano após o término do tratamento. Quando não havia medida real, utilizou-se a estimada, que foi calculada utilizando-se uma curva de crescimento personalizada, tendo como base a curva de

crescimento elaborada por TANNER, WHITEHOUSE, TAKAISHI (1966a,b) construída com o maior número de valores conhecidos da estatura da paciente, ficando o valor estimado entre dois ou mais valores conhecidos.

- escore z para estatura com dois anos após o tratamento (SDS 2 anos): calculado da mesma forma que o escore z para estatura com um ano após o tratamento.
- escore z para estatura com mais de dois anos do tratamento (SDS > 2 anos): calculado através da mesma fórmula que os anteriores, sendo a estatura utilizada a última medida obtida antes do término da coleta de dados e com mais de dois anos do final do tratamento. A média do número de anos após o tratamento, em que a estatura para cálculo deste escore foi medida, foi 5,3 anos (DP= 1,8 anos), variando de 3 a 9 anos.

3.3. Coleta dos dados

Os dados foram coletados pela pesquisadora através do levantamento de prontuários das pacientes. Aproximadamente metade dos casos avaliados foram atendidos em consulta médica pela própria pesquisadora. Estes dados foram compilados em ficha própria (anexo 2).

3.4. Tamanho amostral

Para cálculo do tamanho amostral utilizou-se um desvio padrão da estatura 1,1 cm, com α igual a 5% e diferença igual a 10%. O resultado foi um número de 11 pacientes.

3.5. Processamento e análise dos dados

As informações foram arquivadas em um banco de dados do programa "Data entry" do EPI-INFO, através de fichas próprias para cada paciente. Cada ficha foi revisada duas vezes, para identificar inconsistências e erros. Inicialmente foi utilizada a análise descritiva dos dados com tabelas. O teste t de Student, ou análise de variância, foi aplicado para a comparação das médias das variáveis contínuas: índice de escore z para o crescimento, idades da menarca, telarca e pubarca. A seguir, os dados foram transferidos para o programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Foi realizada a análise de regressão linear múltipla para as variáveis dependentes idade da telarca, pubarca, menarca, variação do SDS durante o tratamento e durante o período estudado, tendo como variáveis independentes a idade no início do tratamento e a dose de radioterapia utilizada. Finalmente realizou-se análise de regressão linear múltipla tendo como variável dependente o SDS com mais de dois anos e como variáveis independentes a idade no início do tratamento, a idade da menarca e a dose de radioterapia cranial (ARMITAGE, 1971).

Para cálculo do índice de escore z da estatura foi utilizado um programa específico, contendo os valores necessários de estatura média para cada idade e desvio padrão respectivo.

As diferenças entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas quando o p foi menor que 0,05.

3.6. Aspectos éticos

Por não se tratar de estudo que implicasse em um procedimento ou atitude que pudesse ter comprometimento do ponto de vista ético, não vimos necessidade de se obter o consentimento pós-informação. Foram observados os princípios da Declaração de Helsinki, emendada pela 35a. Assembléia Médica Mundial, Veneza, Itália, de 1983, a respeito das informações obtidas, as quais foram mantidas em sigilo. As fichas com as informações foram identificadas apenas por um número para manter o anonimato.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Para facilitar a observação dos resultados, estes foram divididos em duas partes. Inicialmente apresentaremos os resultados sobre desenvolvimento puberal e, a seguir, sobre crescimento.

4.1. Desenvolvimento Puberal

A distribuição das idades da menarca nas meninas tratadas de LLA encontra-se na TABELA 2. Os resultados mostraram que duas meninas apresentaram menarca antes dos dez anos de idade.

TABELA 2

**DISTRIBUIÇÃO DAS MENINAS DE ACORDO COM A IDADE À ÉPOCA DA
MENARCA**

Idade da menarca (anos)	Número de meninas
8	1
9	1
10	6
11	8
12	8
13	5
14	2
15	1

A idade média da telarca no grupo de meninas tratadas de LLA foi de 9,8 anos, sendo estatisticamente inferior ao observado no grupo controle, que foi de 11,1 anos. As idades médias da pubarca e da menarca no grupo tratado foram inferiores às do grupo controle, não sendo estas diferenças estatisticamente significativas (TABELA 3).

TABELA 3

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DAS IDADES NA TELARCA, PUBARCA E MENARCA ENTRE O GRUPO TRATADO E UM GRUPO CONTROLE

Variável	Média	Desvio Padrão	n	p*
<i>telarca</i>				
grupo tratado	9,8	1,2	42	< 0,001
grupo controle	11,1	1,5	232	
<i>pubarca</i>				
grupo tratado	10,0	1,4	40	n.s.
grupo controle	11,2	1,5	232	
<i>menarca</i>				
grupo tratado	11,6	1,5	32	n.s.
grupo controle	13,0	1,7	6.608	

* teste t de Student para amostras independentes

n.s. = não significativo

Ao se subdividir as meninas tratadas de LLA de acordo com a dose de radioterapia cranial utilizada (18 ou 24 Gy), pode-se observar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto a telarca, pubarca e menarca (TABELA 4).

TABELA 4

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA IDADE DA TELARCA, PUBARCA E MENARCA, SEGUNDO A DOSE DE RADIOTERAPIA CRANIAL (18 OU 24 Gy)

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
<i>telarca</i>				
RT 18	9,7	1,1	31	n.s.
RT 24	10,2	1,6	11	
grupo controle	11,1	1,5	232	
<i>pubarca</i>				
RT 18	9,9	1,3	29	n.s.
RT 24	10,4	1,6	11	
grupo controle	11,2	1,5	232	
<i>menarca</i>				
RT 18	11,6	1,3	21	n.s.
RT 24	11,5	1,9	11	
grupo controle	13,0	1,7	6.608	

* teste t de Student para amostras independentes

n.s. = não significativo

Quando se compararam as meninas tratadas de acordo com a idade no início do tratamento, dividindo-as em dois grupos - início do tratamento com menos de cinco anos e com cinco ou mais anos - observou-se que a telarca, pubarca e menarca ocorreram mais precocemente no grupo que iniciou o tratamento antes dos cinco anos

de idade. Entretanto, estas diferenças foram estatisticamente significativas apenas para a idade da menarca (TABELA 5).

TABELA 5
COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA IDADE DA TELARCA, PUBARCA E
MENARCA SEGUNDO IDADE NO INÍCIO DO TRATAMENTO

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
<i>telarca</i>				
Idade início trat				
< 5anos	9,4	1,0	19	n.s.
≥ 5anos	10,1	1,3	23	
<i>pubarca</i>				
Idade início trat				
< 5anos	9,6	0,8	18	n.s.
≥ 5anos	10,4	1,6	22	
<i>menarca</i>				
Idade início trat				
< 5anos	10,9	1,3	12	< 0,05
≥ 5anos	12,0	1,5	20	

* teste t de Student para amostras independentes

n.s. = não significativo

As médias das idades da telarca, pubarca e menarca foram significativamente inferiores no grupo tratado antes dos cinco anos de idade, quando comparado com o grupo controle (TABELA 6).

TABELA 6

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DAS IDADES DA TELARCA, PUBARCA E MENARCA ENTRE AS MENINAS TRATADAS ANTES DOS CINCO ANOS E UM GRUPO CONTROLE

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
<i>telarca</i>				
grupo tratado	9,4	1,0	19	< 0,05
grupo controle	11,1	1,5	232	
<i>pubarca</i>				
grupo tratado	9,6	0,8	18	< 0,01
grupo controle	11,2	1,5	232	
<i>menarca</i>				
grupo tratado	10,9	1,3	12	< 0,05
grupo controle	13,0	1,7	6.608	

* teste t de Student para amostras independentes

Quando se comparou o grupo tratado com cinco ou mais anos e o grupo controle não se observou diferenças com relação às idades da telarca, pubarca e menarca (TABELA 7).

TABELA 7

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DAS IDADES DA TELARCA, PUBARCA E MENARCA ENTRE MENINAS TRATADAS COM CINCO OU MAIS ANOS E UM GRUPO CONTROLE

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
<i>telarca</i>				
grupo tratado	10,1	1,3	23	n.s.
grupo controle	11,1	1,5	232	
<i>pubarca</i>				
grupo tratado	10,4	1,6	22	n.s.
grupo controle	11,2	1,5	232	
<i>menarca</i>				
grupo tratado	12,0	1,5	20	n.s.
grupo controle	13,0	1,7	6.608	

* teste t de Student para amostras independentes

n.s. = não significativo

A análise por regressão linear múltipla, utilizando-se como variáveis independentes a idade no início do tratamento e a dose de radioterapia cranial utilizada, mostrou que apenas a idade no início do tratamento influenciou as idades de telarca, pubarca e menarca, sendo que quanto mais jovem a criança à época do tratamento, mais cedo ocorreu o desenvolvimento puberal (TABELAS 8, 9 e 10).

TABELA 8

**FATORES ASSOCIADOS À IDADE NA TELARCA-REGRESSÃO LINEAR
MÚLTIPLA**

Variável	Coeficiente	E.P. Coeficiente	p
Idade no início do tratamento	0,2894	0,0669	< 0,0002
Constante	8,3351	0,3764	< 0,0001

TABELA 9

**FATORES ASSOCIADOS À IDADE NA PUBARCA-REGRESSÃO LINEAR
MÚLTIPLA**

Variável	Coeficiente	E.P. Coeficiente	p
Idade no início do tratamento	0,3092	0,0789	< 0,0005
Constante	8,4481	0,4430	< 0,0001

TABELA 10

**FATORES ASSOCIADOS À IDADE NA MENARCA-REGRESSÃO LINEAR
MÚLTIPLA**

Variável	Coeficiente	E.P. Coeficiente	p
Idade no início do tratamento	0,3444	0,0838	< 0,0005
Constante	9,5918	0,5293	< 0,0001

4.2. Crescimento

A comparação entre as médias dos SDS das estaturas observadas antes e ao final do tratamento, mostrou diminuição ao final. Houve diminuição também quando se comparou as médias no início e com um ano, no início e com dois anos, e no início e após dois anos do tratamento. Estas diferenças foram estatisticamente significativas (TABELA 11).

TABELA 11

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS DA ESTATURA SEGUNDO O TEMPO EM RELAÇÃO AO INÍCIO DO TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial	0,08	0,96	75	< 0,001
SDS final trat.	- 0,53	0,82	75	
SDS inicial	0,09	0,93	59	< 0,001
SDS 1ano	- 0,35	0,89	59	
SDS inicial	0,13	0,93	51	< 0,001
SDS 2anos	- 0,30	0,95	51	
SDS inicial	0,28	0,93	36	< 0,002
SDS > 2anos	- 0,33	1,05	36	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

Quando se compararam as médias dos SDS da estatura ao final do tratamento e com um e dois anos após, observou-se aumento da média tanto com um quanto com dois anos. Estas diferenças foram estatisticamente significativas. Não houve correlação entre o SDS quando se comparou a média com mais de dois anos após o tratamento em relação ao final deste (TABELA 12).

TABELA 12

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS DA ESTATURA SEGUNDO O TEMPO RELACIONADO AO TRATAMENTO

Comparação	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS final trat.	- 0,46	0,80	59	< 0,02
SDS 1 ano	- 0,35	0,89	59	
SDS final trat.	- 0,49	0,80	51	< 0,01
SDS 2anos	- 0,30	0,95	51	
SDS final trat	- 0,44	0,78	36	n.s.
SDS > 2anos	- 0,33	1,05	36	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

n.s. = não significativo

A observação isolada do grupo submetido a tratamento radioterápico com 18 Gy mostrou que, ao se compararem as médias dos SDS das estaturas iniciais com as médias dos SDS ao final, com um ano, dois anos e mais de dois anos de tratamento, houve diminuição das mesmas, sendo estas diferenças estatisticamente significativas (TABELA 13).

TABELA 13

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS NO GRUPO TRATADO COM DOSE DE RADIOTERAPIA CRANIAL DE 18 Gy, SEGUNDO O TEMPO RELACIONADO AO TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial	- 0,05	0,96	59	< 0,001
SDS final trat.	- 0,57	0,78	59	
SDS inicial	- 0,07	0,92	46	< 0,001
SDS 1 ano	- 0,42	0,86	46	
SDS inicial	- 0,05	0,91	38	< 0,01
SDS2 anos	- 0,41	0,87	38	
SDS inicial	0,06	0,96	25	< 0,05
SDS > 2anos	- 0,31	1,03	25	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

A mesma análise em relação ao grupo com 24 Gy, isoladamente, mostrou diminuição das médias dos SDS da estatura quando se comparou o início do tratamento com o final, um, dois e mais que dois anos do final do tratamento. Estas diferenças foram estatisticamente significativas (TABELA 14).

TABELA 14

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS NO GRUPO TRATADO COM DOSE DE RADIOTERAPIA DE 24 Gy, SEGUNDO O TEMPO RELACIONADO AO TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial	0,55	0,80	16	< 0,001
SDS final trat.	- 0,41	0,95	16	
SDS inicial	0,67	0,77	13	< 0,01
SDS 1 ano	- 0,10	1,02	13	
SDS inicial	0,67	0,77	13	< 0,05
SDS2 anos	0,02	1,12	13	
SDS inicial	0,78	0,65	11	< 0,05
SDS > 2anos	- 0,37	1,15	11	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

Ao se comparar as meninas tratadas de LLA de acordo com a dose de radioterapia utilizada notou-se que, antes do tratamento, o grupo que foi submetido posteriormente a 18 Gy apresentava uma média de SDS estatisticamente inferior ao de 24 Gy. A comparação das médias ao final, com um, dois e mais de dois anos não mostrou diferenças (TABELA 15).

TABELA 15
COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS SEGUNDO A DOSE DE
RADIOTERAPIA (18 OU 24 Gy) E O TEMPO RELACIONADO AO
TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial				
RT 18	- 0,05	0,96	59	< 0,02
RT 24	0,55	0,80	16	
SDS final trat.				
RT 18	- 0,57	0,78	59	n.s.
RT 24	- 0,41	0,95	16	
SDS 1ano				
RT 18	- 0,42	0,86	46	n.s.
RT 24	- 0,10	1,02	13	
SDS 2anos				
RT 18	- 0,41	0,87	38	n.s.
RT 24	0,02	1,12	13	
SDS > 2anos				
RT 18	- 0,31	1,03	25	n.s.
RT 24	- 0,37	1,15	11	

* teste t de Student para amostras independentes

Considerando-se como variáveis independentes a idade no início do tratamento e a dose de radioterapia cranial , realizou-se a análise de regressão linear múltipla para avaliação dos fatores associados à variação do SDS durante o período de tratamento (SDS do final subtraído o SDS do início do tratamento). Observou-se maior comprometimento do grupo tratado com 24 Gy em relação ao com 18 Gy (TABELA 16).

TABELA 16

**FATORES ASSOCIADOS À VARIAÇÃO DO SDS NO PERÍODO DE
TRATAMENTO - REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA**

Variável	Coeficiente	E. P. Coeficiente	p
Dose de radioterapia	- 0,4366	0,1836	0,0200
Constante	- 0,5171	0,0848	< 0,0001

A mesma análise foi utilizada para a variação do SDS durante todo o período estudado (SDS da última avaliação subtraído o SDS inicial), onde se observou que a dose de 24 Gy esteve associada com maior deficiência do crescimento (TABELA 17).

TABELA 17

FATORES ASSOCIADOS À VARIAÇÃO DO SDS DURANTE TODO O PERÍODO DE OBSERVAÇÃO - REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA

Variável	Coeficiente	E. P. Coeficiente	p
Dose de radioterapia	- 0,6562	0,2578	0,0137
Constante	- 0,2884	0,1210	0,0205

Quando se fez a análise em meninas tratadas antes dos cinco anos de idade, das médias dos SDS da estatura no início e no final do tratamento, no início e com um ano do tratamento e no início e com dois anos do tratamento, observamos diminuição estatisticamente significativa das médias. A comparação entre o SDS inicial e com mais de dois anos do tratamento mostrou diminuição, porém sem significância estatística (TABELA 18).

TABELA 18

**COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS EM MENINAS TRATADAS
ANTES DOS 5 ANOS DE IDADE, SEGUNDO O TEMPO RELACIONADO
AO TRATAMENTO**

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
SDS inicial	0,29	1,01	41	< 0,001
SDS final trat.	- 0,42	0,88	41	
SDS inicial	0,41	0,96	29	< 0,001
SDS 1 ano	- 0,02	0,91	29	
SDS inicial	0,49	0,98	25	< 0,02
SDS2anos	0,09	0,98	25	
SDS inicial	0,61	0,94	19	n.s.
SDS > 2anos	0,08	1,03	19	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

n.s. = não significativo

Com relação ao grupo tratado com cinco ou mais anos de idade, observou-se diminuição das médias dos SDS da estatura quando se comparou o início do tratamento com o final, com um ano, com dois anos e com mais de dois anos. Todas estas diferenças foram estatisticamente significativas (TABELA 19).

TABELA 19

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS EM MENINAS TRATADAS COM 5 OU MAIS ANOS DE IDADE, SEGUNDO O TEMPO RELACIONADO AO TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial	- 0,18	0,83	34	< 0,001
SDS final trat.	- 0,67	0,72	34	
SDS inicial	- 0,21	0,81	30	< 0,01
SDS 1 ano	- 0,66	0,77	30	
SDS inicial	- 0,20	0,74	26	< 0,001
SDS 2 anos	- 0,66	0,75	26	
SDSinicial	- 0,09	0,79	17	< 0,02
SDS > 2anos	- 0,80	0,88	17	

* teste t de Student para amostras emparelhadas

Quando se comparou o grupo de meninas tratadas com menos de cinco anos e com cinco ou mais anos, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos SDS da estatura no início, ao final, com um, dois e mais de dois anos após o tratamento (TABELA 20).

TABELA 20

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS SDS SEGUNDO A IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO (ANTES DOS CINCO OU COM CINCO OU MAIS ANOS) E O TEMPO RELACIONADO AO TRATAMENTO

Variável	Média (SDS)	Desvio padrão (SDS)	n	p*
SDS inicial				
< 5 anos	0,29	1,01	41	< 0,05
≥ 5anos	- 0,18	0,83	34	
SDS final trat.				
< 5anos	- 0,42	0,88	41	< 0,05
≥ 5anos	- 0,67	0,72	34	
SDS 1 ano				
< 5anos	- 0,02	0,91	29	< 0,005
≥ 5anos	- 0,66	0,77	30	
SDS2 anos				
< 5 anos	0,09	0,98	25	< 0,005
≥ 5 anos	- 0,66	0,75	26	
SDS > 2anos				
< 5 anos	0,08	1,03	19	< 0,02
≥ 5 anos	- 0,80	0,88	17	

* teste t de Student para amostras independentes

Como havia diferenças no início do tratamento, realizou-se a comparação entre a variação do SDS durante todo o período estudado (SDS da última avaliação subtraído o SDS inicial) entre os dois grupos, a qual não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado antes dos cinco e com cinco ou mais anos de idade (TABELA 21).

TABELA 21

COMPARAÇÃO DA VARIAÇÃO DO SDS NO PERÍODO DO INÍCIO DO TRATAMENTO E MAIS QUE DOIS ANOS DO TÉRMINO DO TRATAMENTO NAS MENINAS TRATADAS ANTES DOS CINCO E COM CINCO OU MAIS ANOS .

Variável	Média	Desvio padrão	n	p*
Variação do SDS				
Idade < 5 anos	- 0,522	0,981	19	0,581
Idade $\geq$ 5 anos	- 0,709	1,031	17	

* teste t de Student para amostras independentes

- Para variação do SDS utilizou-se a diferença entre o SDS mais que dois anos e o inicial.

Para encontrar o principal fator determinante da diminuição do SDS com mais de dois anos do tratamento em meninas que já tinham menstruado, realizou-se a análise de regressão linear múltipla, utilizando-se como variáveis independentes a idade da menarca, a dose de

radioterapia cranial e a idade no início do tratamento. Nenhum fator foi estatisticamente significativo.

D I S C U S S Ã O

5. DISCUSSÃO

O aumento do número de sobreviventes do tratamento de leucemia linfóide aguda tem motivado os profissionais da saúde a investigarem os efeitos tardios do tratamento, principalmente quando este ocorre na infância.

Nossos resultados mostraram que o desenvolvimento puberal em meninas tratadas de LLA na infância foi mais precoce que o de meninas saudáveis com as quais foram comparadas. Esta constatação pode ser comprovada pela observação das médias das idades de ocorrência da telarca, pubarca e menarca, que foram inferiores no grupo tratado, embora significativamente diferentes somente para a telarca.

A primeira menstruação ocorreu praticamente um ano e meio antes, em média, no grupo tratado de LLA. Este dado não apresentou significância estatística, o que se pode atribuir ao restrito número de meninas que já haviam menstruado. Talvez com um número maior de casos, possamos encontrar diferenças entre os dois grupos.

Duas meninas apresentaram menarca antes dos dez anos (uma com oito e outra com nove anos). Podemos considerar que as duas apresentaram puberdade precoce, pois a probabilidade de terem iniciado o desenvolvimento puberal antes dos oito anos é muito grande. Além disto, seis meninas apresentaram menarca aos dez anos, o que pode ser considerado adiantamento na puberdade. Estes resultados são semelhantes aos observados em outros estudos, que apontam para uma incidência de puberdade precoce ou adiantada ao redor de 10 a 20 % (BRAUNER e cols., 1990).

O desenvolvimento puberal não foi diferente segundo a dose de radioterapia cranial utilizada. Isto pode ser comprovado pelas médias das idades de telarca, pubarca e menarca nos dois grupos (18 e 24 Gy). A diminuição de 24 para 18 Gy na irradiação do sistema nervoso central aparentemente não modifica a ocorrência da precocidade sexual.

Nossos resultados evidenciaram a importância da idade no início do tratamento para LLA no desenvolvimento puberal. Quando realizado antes dos cinco anos de idade, o desenvolvimento foi mais precoce. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo inglês que observou um início mais precoce da puberdade em meninas tratadas de LLA antes dos sete anos de idade (URUENA e cols., 1991). Em outro estudo, entretanto, os autores notaram que a idade de início da puberdade foi igual à da população geral quando o tratamento ocorreu antes dos sete anos de idade e que houve atraso puberal quando o tratamento ocorreu após os sete anos (HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993). O mesmo não observamos quando estudamos as meninas tratadas após os cinco anos de idade, que se comportaram de maneira

semelhante ao grupo controle. O restrito número de meninas observadas no estudo de Koelega e cols. (1993), pode ter sido o determinante da diferença de seus resultados em relação aos nossos.

Como a dose de radioterapia e a idade no início do tratamento poderiam relacionar-se com a precocidade sexual, decidiu-se aplicar o teste de regressão linear múltipla com o intuito de determinar qual havia sido o fator mais importante relacionado com a precocidade sexual.

Nossos resultados sugeriram que quanto mais cedo o tratamento foi iniciado, mais precoce foi o desenvolvimento puberal em todas as suas fases, sendo portanto a idade no início do tratamento mais importante que a dose de radioterapia.

Entretanto, ainda não foi possível afirmar com segurança qual é a idade limite do início do tratamento para que se observe precocidade sexual ou desenvolvimento puberal semelhante à população geral. As análises que fizemos, separando as meninas de acordo com a idade no início do tratamento, em antes e após os sete anos, mostraram diferenças, que persistiram com análises sucessivas, considerando a separação aos seis e aos cinco anos de idade. Portanto, a idade limite em nosso estudo foi de cinco anos.

Muito provavelmente, uma outra idade limite, mais próxima à puberdade, separe as meninas que terão desenvolvimento puberal normal daquelas que apresentarão atraso puberal. São necessários, entretanto, mais estudos, com maior número de sobreviventes que cheguem à idade adulta, para esclarecimento destes limites.

A explicação para as alterações no desenvolvimento puberal observadas em meninas tratadas de LLA deve focar tanto o tratamento radioterápico quanto o quimioterápico e a idade em que são realizados. A manifestação do desenvolvimento sexual está na dependência da interação destes fatores. Tem-se observado que doses baixas de radioterapia cranial estão associadas com precocidade sexual. Ainda não se sabe, com certeza, como a radioterapia pode determinar a precocidade sexual, mas provavelmente isto ocorre por estimulação do eixo hipotálamo-hipófise (LEIPER e cols., 1988). Sabe-se que a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é controlada negativamente por áreas produtoras de opiáceos no hipotálamo e que este controle inibitório deve ser o responsável pelo bloqueio do desenvolvimento gonadal durante a infância (MARSHALL & KELCH, 1986). Danos nesta área inibitória provocados pela irradiação poderiam permitir a ativação prematura do gerador de pulsos do GnRH, determinando um aumento precoce na secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) (QUIGLEY e cols., 1989).

Esta aceleração no processo de desenvolvimento puberal provocada pela radioterapia ocorre simultaneamente às alterações determinadas pela quimioterapia. A maioria dos estudos não detectou alterações definitivas a nível do sistema nervoso central provocadas pela quimioterapia. São os ovários que parecem sofrer os efeitos destas drogas, dependendo da idade da paciente, sendo provavelmente mais afetados pelo tratamento quanto mais próximo da puberdade. As lesões provocadas pela quimioterapia consistem em inibição do crescimento

folicular, diminuição do número de folículos primários, lesões vasculares e fibrose cortical (LUSHBAUGH & CASARETT, 1976; MILLER, WILLIAMS, LEISSRING, 1971). As células gonadais de meninas pré-púberes devem ser mais susceptíveis que as das meninas mais jovens. Esta susceptibilidade pode levar à lesão gonadal, que em meninas tratadas de LLA parece ser transitória (SIRIS e cols., 1976). A insuficiência gonadal pouco antes da puberdade pode-se exprimir por atraso ou lentidão no desenvolvimento puberal, com retardo no aparecimento dos caracteres sexuais secundários (BRAUNER e cols., 1990). Esta insuficiência pode impedir a manifestação da precocidade sexual determinada pela radioterapia. Esta deve ser a razão de termos observado que o desenvolvimento puberal foi mais tardio nas meninas tratadas após os cinco anos de idade (em relação às tratadas antes desta idade).

Deve-se considerar que a falência ovariana provocada pela quimioterapia é transitória, pois nenhum caso de amenorréia primária foi por nós observado. Torna-se necessário o acompanhamento de um maior número de casos para comprovar esta observação.

As diferenças observadas no desenvolvimento puberal em nosso estudo, parecem ser determinadas principalmente pela época em que o tratamento da LLA foi realizado. A quimioterapia, ao provocar lesões sobre as células gonadais, acarreta repercussões diferentes, conforme a idade da menina no início do tratamento. Antes dos cinco anos de idade, a diminuição de produção de inibina pelos ovários leva a um aumento da secreção de FSH (QUIGLEY e cols., 1989), que provocará nestas meninas a aceleração do desenvolvimento puberal quando o tratamento

quimioterápico terminar. Provavelmente, quando realizado após os cinco anos de idade, a quimioterapia acarrete lesões gonadais que não permitam resposta ovariana ao aumento de gonadotrofinas induzido pela radioterapia. A ação da quimioterapia pode neutralizar ou contrabalançar os efeitos indutores da precocidade sexual da radioterapia, dependendo da idade em que o tratamento é realizado.

Com relação ao crescimento, nossos resultados evidenciaram deficiência em meninas tratadas de LLA. Esta deficiência foi observada durante o período de tratamento e nas várias avaliações realizadas após o término deste. Em todos os períodos avaliados, as meninas do grupo tratado estavam abaixo da média de meninas normais. Além disto, a deficiência do crescimento foi persistente, o que pode ser comprovado pela observação de que anos após o término do tratamento, as meninas estavam mais baixas em relação à população geral, fato não observado no início do tratamento.

Sabe-se que vários fatores podem contribuir para a deficiência do crescimento, tendo sido relatados a própria doença, a presença de infecções recorrentes e a nutrição deficiente durante o tratamento, assim como as drogas quimioterápicas e a radioterapia cranial (KIRK e cols., 1987).

A LLA por si só pode determinar a parada de crescimento. Este fato, que ocorre com qualquer doença grave na infância, reflete a reação do organismo humano que suspende funções menos vitais durante o período de agressão maior.

Outro fator que pode contribuir para o retardo de crescimento na fase aguda da doença é a desnutrição, provocada tanto pela inapetência secundária à doença, como pela ocorrência comum de alterações gastrintestinais, como vômitos e diarreia, provocadas pela quimioterapia. A este efeito somam-se as consequências de infecções recorrentes, provocadas pela baixa imunidade determinada pela própria doença e, principalmente, pela quimioterapia.

Os fatores acima citados contribuem para o retardo do crescimento, embora os efeitos diretos da quimioterapia e da radioterapia tenham sido propostos como os principais causadores deste retardo (CLAYTON e cols., 1988).

A quimioterapia provoca lesão celular sistêmica, afetando principalmente as células com velocidade de divisão celular maior. Durante a infância, a maioria dos tecidos encontra-se em desenvolvimento, sendo o período onde o crescimento pode ser mais afetado. Entretanto, observamos que o efeito dos quimioterápicos se faz sentir durante o tratamento; os efeitos sobre o crescimento a longo prazo são mínimos. A quimioterapia parece não apresentar efeito deletério sobre a hipófise ou sobre o hipotálamo (HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993). Estes mesmos autores, no entanto, afirmam que estas conclusões podem ser prematuras, em virtude do pequeno número de crianças submetidas apenas à quimioterapia que chegaram à puberdade.

Todos estes fatores justificam o retardo de crescimento observado durante o tratamento. Após o final deste, nossos resultados mostraram sinais de recuperação do crescimento, o que pode ser

demonstrado pelo aumento relativo na estatura em relação à população normal com o decorrer do tempo após o final do tratamento.

Mesmo apresentando esta recuperação, a deficiência no crescimento se manteve. O uso da radioterapia cranial tem sido apontado como a causa da persistência desta deficiência. Parece ser consenso que a radioterapia é o fator determinante da diminuição da secreção do GH em meninas tratadas de LLA (WELLS e cols., 1983). A insuficiência de GH é provavelmente uma consequência dos distúrbios do eixo hipotálamo-hipofisário induzidos pela radioterapia do SNC. Isto foi mostrado em estudo realizado com 13 meninas tratadas de LLA com quimioterapia e radioterapia cranial, onde se observaram níveis mais baixos de GH sanguíneo em 24 horas, quando comparados com os de meninas normais. Esta deficiência, em geral relativa, caracteriza-se por uma incapacidade de resposta a uma demanda aumentada de GH, observada principalmente durante a puberdade (MOELL e cols., 1989).

Este efeito persistente da radioterapia sobre o crescimento já havia sido observado em um estudo com 10 meninas submetidas a tratamento radioterápico (MOELL e cols., 1988). Outro estudo comprovou o efeito persistente sobre o crescimento determinado pela radioterapia, ao demonstrar que meninas submetidas apenas a tratamento com quimioterápicos apresentaram recuperação do crescimento após cessado o tratamento (KATZ e cols., 1990).

Muito provavelmente, a desaceleração no crescimento que observamos em meninas durante o tratamento de LLA, deveu-se à quimioterapia, à radioterapia e a alterações inerentes à doença. A

deficiência que persiste após o término do tratamento foi devida unicamente à radioterapia cranial.

Ao que parece, este efeito da radioterapia é dose dependente. Já foi comprovado que o uso de doses altas, superiores a 30 Gy, está associado a severas alterações sobre o crescimento. A experiência e o aperfeiçoamento das drogas quimioterápicas têm assegurado sucesso no tratamento com doses cada vez mais baixas, utilizando-se, mais recentemente, doses de 18 ou 24 Gy (BRAUNER e cols., 1990).

Neste estudo, dividimos as meninas de acordo com a dose de radioterapia cranial a que foram submetidas, 18 ou 24 Gy. Os resultados mostraram deficiência no crescimento durante e após o término do tratamento, nos dois grupos.

Outros estudos haviam encontrado resultados semelhantes (WELLS e cols., 1983; STARCESKI, LEE, BLATT, 1987). Tais resultados foram criticados pelo restrito número de pacientes e pelo curto tempo de acompanhamento (CICOGNANI e cols., 1988). No estudo de CICOGNANI e cols., (1988), os autores observaram que o grupo submetido a 18 Gy apresentou recuperação completa do crescimento após dois anos do tratamento. Ao contrário, o grupo submetido a 24 Gy manteve a deficiência no crescimento durante todo o período de observação.

As diferenças entre os resultados encontrados entre este estudo e o de CICOGNANI e cols., 1988, podem ser explicadas pelo maior número de pacientes submetidas a 18 Gy e pelo maior tempo de acompanhamento em nosso estudo.

Outro estudo corroborou os resultados por nós encontrados. A avaliação de 89 meninas (49 tratadas com 24 Gy e 47 com 18 Gy), mostrou resultados semelhantes aos nossos (URUENA e cols., 1991).

Nossos resultados mostraram que nos dois grupos ocorreu deficiência no crescimento durante o tratamento e após o final deste. Não observamos recuperação completa do crescimento após dois anos de tratamento, no grupo submetido a doses mais baixas.

Chamou-nos a atenção, no entanto, o fato de que o grupo tratado posteriormente com 24 Gy era inicialmente mais alto que o tratado com 18 Gy. O fato de não haver diferenças entre eles ao final do período de observação poderia ser decorrente de um maior comprometimento do grupo tratado com 24 Gy. A análise da variação do SDS confirmou que o crescimento foi mais afetado pelo uso de 24 do que com 18 Gy, tanto durante o tratamento, como nas avaliações realizadas após o final dele.

Podemos concluir que o tratamento radioterápico, com qualquer das duas doses, afetou o crescimento, e sugerir que o uso de 24 Gy provocou maior deficiência de GH do que o de 18 Gy. Além disso, não há recuperação completa do crescimento em nenhum dos dois grupos após o término do tratamento.

Além da dose de radioterapia, a idade no início do tratamento poderia ser um fator importante na determinação da deficiência do crescimento. Alguns autores encontraram maior comprometimento na estatura quanto menor a idade no início do tratamento (URUENA e cols., 1991).

A análise dos grupos tratados antes dos cinco e com cinco ou mais anos sugeriu, inicialmente, que o comprometimento havia sido maior quando o tratamento ocorreu após os cinco anos de idade. Entretanto, o fato de o grupo tratado após os cinco anos ser inicialmente mais baixo, levantou dúvidas a respeito da interpretação dos resultados. Este aparente comprometimento mais acentuado no grupo com cinco ou mais anos no início do tratamento, poderia estar sendo causado pela menor estatura inicial deste grupo.

Para testar esta hipótese, determinamos a variação da estatura em cada grupo. Observou-se, então, que a diminuição na estatura havia sido semelhante nos dois grupos. Nossos resultados mostraram, portanto, que o comprometimento sobre o crescimento não dependeu da idade em que o tratamento foi realizado.

Resultados semelhantes aos nossos, onde parece não ter havido associação entre idade no início do tratamento e deficiência do crescimento, foi observado por HOKKEN-KOELEGA e cols., 1993.

As discussões sobre a influência da idade no início do tratamento e as repercussões observadas no crescimento, dizem respeito à adequação da secreção do GH à idade da menina. A necessidade de GH durante a infância é menor do que no período prepuberal. Seria de se esperar, portanto, que as manifestações da deficiência de GH fossem mais evidentes próximas à puberdade. Não se pode esquecer, por outro lado, que o efeito da radioterapia sobre a secreção de GH é persistente; por isso, uma criança tratada nos

primeiros anos de vida deveria apresentar um comprometimento maior em seu crescimento, pois a deficiência persistente do GH far-se-ia sentir por mais tempo.

Nossos resultados não mostraram diferença com relação à idade por ocasião do tratamento. Entretanto, qualquer conclusão definitiva a este respeito poderá ser precipitada. O número de crianças tratadas de LLA no nosso e em outros estudos não permite que se estabeleça, com segurança, se há relação entre a faixa etária e a deficiência de crescimento.

Neste estudo, o tratamento para LLA, realizado na infância, acarretou deficiência no crescimento, tanto com doses de 18 como com 24 Gy, sendo mais evidente com esta última dose. Por outro lado, não encontramos relação entre a idade de início do tratamento e o grau de comprometimento do crescimento.

A estatura das meninas tratadas de LLA foi afetada pelo tratamento, que provocou, provavelmente de forma direta, a deficiência de GH. Além disso, a aceleração no desenvolvimento puberal poderia também ter repercussões sobre a estatura atingida. Não conseguimos, contudo, observar a influência da idade da menarca sobre a estatura com mais de dois anos após o tratamento. Isto pode ter ocorrido pelo restrito número de meninas que já haviam menstruado.

Em resumo, nossos resultados mostraram que o fator mais importante nas repercussões sobre o desenvolvimento puberal foi a idade no início do tratamento. Com relação ao crescimento, a dose de radioterapia foi a principal causadora da deficiência observada.

Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo, a fidedignidade dos resultados deve ser ressaltada. O grau de confiança das informações obtidas pode ser atestado levando-se em conta que, em aproximadamente metade dos casos, os eventos relacionados ao desenvolvimento puberal foram observados pela pesquisadora e, na outra metade, haviam ocorrido há pouco tempo, o que facilitou sua lembrança. Além disso, as estaturas medidas em tempos distantes do tratamento e, portanto, que refletem as repercussões mais tardias, também foram realizadas pela pesquisadora.

Com o decorrer do tempo, o número de sobreviventes vêm aumentando, o que tem possibilitado a realização de estudos confirmando as alterações inicialmente suspeitadas.

Com relação ao tratamento realizado na infância, o aumento no tempo de sobrevivência possibilitou a observação de efeitos que só poderiam ser notados após o término do período de desenvolvimento.

Um dos maiores problemas para se avaliar as complicações tardias do tratamento é o tempo de seguimento necessário, especialmente quando crianças são os sujeitos. Conforme vão crescendo, passam dos consultórios de pediatria para outros especialistas, como ginecologistas ou endocrinologistas. Tem sido extremamente difícil que estes médicos pensem em procurar as causas das alterações que estão ocorrendo neste indivíduo adulto, em seu tratamento na infância.

O tratamento de LLA na infância tem aumentado a incidência de puberdade precoce e precocidade sexual. Estes seguramente são efeitos tardios do tratamento, que o ginecologista deve ter em mente na avaliação destas meninas.

Outro aspecto que deve ser enfatizado é a preocupação com o futuro reprodutivo. As sequelas mais tardias do tratamento podem incluir irregularidades menstruais, amenorréia primária, infertilidade e menopausa precoce, com repercussões cardiovasculares e ósseas. A conscientização dos ginecologistas em relação a estes aspectos poderá significar uma melhor atenção médica para estas meninas que sobreviveram a um tratamento contra o câncer. Com isso, poder-se-ia atuar preventivamente com o objetivo de se melhorar a qualidade de vida das que atingirem a vida adulta.

O avanço no tratamento do câncer na infância, possibilitando que a maioria das crianças com LLA fique curada, foi, sem dúvida, um fato muito importante que ocorreu nas últimas décadas. A cura, entretanto, não é suficiente. É preciso que haja consciência das alterações na qualidade de vida destas meninas que podem ser prevenidas ou tratadas no tempo apropriado.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. - A idade da telarca foi estatisticamente menor no grupo tratado. O mesmo não foi observado com relação às idades de pubarca e menarca.
- 6.2. - Não se observaram diferenças nas idades da telarca, pubarca e menarca, nos grupos tratados com 18 ou 24 Gy.
- 6.3. - A idade da menarca no grupo tratado antes dos cinco anos de idade ocorreu mais precocemente que no tratado com cinco ou mais anos de idade. O mesmo não ocorreu com as idades de telarca e pubarca.
- 6.4. - O fator mais importante na determinação das alterações do desenvolvimento puberal foi a idade no início do tratamento.

- 6.5. - As médias das estaturas ao final, com um, dois e mais de dois anos do tratamento, foram inferiores à média no início do tratamento.
- 6.6. - A diminuição na média da estatura foi maior no grupo tratado com 24 Gy do que naquele com 18 Gy.
- 6.7. - A diminuição nas médias da estatura foi igual nos grupos tratados antes dos cinco e com cinco ou mais anos de idade.
- 6.8. - O fator que mais influenciou na média das estaturas com mais de dois anos após o tratamento foi a dose de radioterapia cranial utilizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ARMITAGE, P. - Statistical methods in medical research. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.
- BAMFORD, F.N.; MORRIS-JONES, P.; PEARSON, D.; RIBEIRO, G.G.; SHALET, S. M.; BEARDWELL, C.G. - Residual disabilities in children treated for intracranial space occupying lesions. *Cancer*, 37:1149-51, 1976.
- BERGLUND, G.; KARLBERG, J.; MARKY, I.; MELLANDER, L. - A longitudinal study of growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr. Scand*; 74:530-3, 1985.
- BERRY, D.H.; ELDERS, M.J.; CRIST, W. - Growth in children with acute lymphocytic leukemia: a pediatric oncology group study. *Med. Paediatr. Oncol.*, 11:39-45, 1983.
- BIRCH, J.M.; MARSDEN, H.B.; MORRIS-JONES, P.H.; PEARSON, D.; BLAIR, V. - Improvements in survival from childhood cancer in results of a population based study over 30 years. *Br. Med. J.*, 296:1372-475, 1988.
- BLATT, J. & BLEYER, A.W. - Late effects of childhood cancer and its treatment. In: PHILIP, A.P. & POPLACK, D. - *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Bethesda, J. B. Lippincott Company, 1989, p.1003-25.

- BLATT, J.; POPLACK, D.G.; SHERINS, R.J. - Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. Med.*, 304:1121-4, 1981.
- BOSS, G.T. - Congenital anomalies among children born of mothers receiving chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer*, 37:1043-47, 1976.
- BOZZOLA, M.; LOCATELLI, F.; GAMBARANA, D.; MORETTA, A.; SEVERI, F. - Effects of corticoid therapy on growth hormone secretion. *Horm. Res.*, 36:183-6, 1991.
- BRAUNER, R.; CZERNICHOW, P.; RAPPAPORT, R. - Greater susceptibility to hypothalamo-pituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukaemia. *J. Pediatr.*, 108:332, 1986.
- BRAUNER, R.; THIBAUD, E.; RAPPAPORT, R. - Fonction gonadique apres traitement des cancers de l'enfant. *Ann. Pédiatr.*, 37:437-43, 1990.
- CHAPMAN, R.M.; - Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin. Oncol.*, 9:84-94, 1982.
- CHESSELS, J.M.- Childhood acute lymphoblastic leukaemia: the late effects of treatment. *Br. J. Haematol*, 53:369-78, 1983.
- CICOGNANI, A.; CACCIARI, E.; VECCHI, V.; CAU, M.; BALSAMO, A.; PIRAZZOLI, P.; TOSI, M.T.; ROSITO, P.; PAOLUCCI, G. - Differential effects of 18- nad 24- Gy cranial irradiation on growth rate and growth hormone release in children with prolonged survival after acute lymphocytic leukemia. *AJDC*, 142:1199-202, 1988.
- CLAYTON, P.E.; SHALET, S.; MORRIS-JONES, P.H.; PRICE, D.A. - Growth in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1: 460-2, 1988.
- D'ANGIO, G.J. - An overview and historical prospective of late effects of treatment for childhood cancer. In GREEN, D.M. & D'ANGIO, G.J. Late Effects of treatment for childhood cancer. Willey & Sons Inc., New York, 1992, p. 1-6.

- DONALDSON, M.D.C.; STANHOPE, R.; LEE, T.J. - Gonadotrophin responses to GnRH in precocious puberty treated with GnRH analogue. *Clin. Endocrinol.*, 21:499-503, 1984.
- GLODE, L.M.; ROBINSON, J.; GOULD, S.F. - Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet*, 1:1132-4, 1981.
- HAMIKI, N.; MOHAMMAD, A.; MAYER, J.W. - Growth and growth hormone of children with acute lymphocytic leukemia following central nervous system prophylaxis with and without cranial radiation. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2:311-16, 1980.
- HOKKEN-KOELEGA, A.C.S.; VAN DOORN, J.W.D.; HAHLEN, L.; STIJNEN, T.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.; DROP, S.L.S. - Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr. Res.*, 33:577-82, 1993.
- HUGHES, I.A.; NAPIER, A.; THOMPSON, E.N. - Pituitary -gonadal function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr. Scand*, 69:691-2, 1980.
- KATZ, J.A.; CHAMBERS, B.; EVERHART, C.; MARKS, J.F.; BUCHANAN, G.R. - Linear growth in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J. Pediatr.*, 118: 575-8, 1991.
- KIRK, J.A.; RAGHUPATHY, P.; STEVENS, M.M. - Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 1:190-3, 1987.
- KOYAMA, H.; WADA, T.; NISHIZAWA, Y.; IWANGA, T.; AOKI, Y.; TERESAWA, T.; KOSAKI, G.; YAMAMOTO, T.; WADA, A. - Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, 39:1403-9, 1977.
- KRAKOFF, I.H. - Cancer chemotherapeutic agents. *CA*, 37:93-105, 1987.

- KREUSER, E.D.; XIROS, N.; HETZEL, W.D.; HEIMPEL, H. - Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **113**:260-6, 1987.
- LEIPER, A.D.; STANHOPE, R.; PREECE, M.A.; GRANT, D.B.; CHESSELS, J.M. - Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Horm. Res.*, **30**:72-6, 1988.
- LENTZ, R.D.; BERGSTEIN, J.; STEFFES, M.W. - Post-pubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J. Pediatr.*, **91**:385-94, 1977.
- LUSHBAUGH, C.C. & CASARETT, G.W. - The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*, **37**: 1111-20, 1976.
- MARSHALL, J.C. & KELCH, R.P. - Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. *N. Engl. J. Med.*, **315**:1459-68, 1968.
- MEADOWS, A.T.; HOBIE, W.; JARRET, P. - Disabilities in long-term survivors of childhood cancers: results of a systematic follow-up program (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **5**:211-30, 1986.
- MEADOWS, A.T.; KREJMAS, N.L.; BELASCO, J.B.- The medical cost of cure : sequelae in survivors of childhood cancer. In: VAN EYS, J.; SULLIVAN, M.P. (eds). - **Status of the curability of childhood cancers**. New York, Raven Press, 1980, p. 263-276.
- MILLER, J.J.; WILLIAMS G.F.; LEISSRING, J.C. - Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. *Am. J. Med.*, **50**:530-35, 1971.
- MOELL, C. - Disturbed pubertal growth in girls after acute leukaemia : a relative growth hormone insufficiency with late presentation. *Acta Paediatr. Scand [Suppl.]* **343**:162-6, 1988.

- MOELL, C.; GARWICZ, S.; WESTGREN, U.; WIEB, T.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. - Blunted pubertal growth after leukemia: a new pattern of growth hormone insufficiency. *Horm. Res.*, 30:68-71, 1988.
- MOELL, C.; GARWICZ, S.; WESTGREN, U.; WIEBE, T.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. - Supressed spontaneous secretion of growth hormone in girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.*, 64:252-8, 1989.
- MORRIS-JONES, P.H. - The late effects of cancer therapy in childhood. *Br. J. Cancer*, 64:1-2, 1991.
- NSEYO, U.O.; HUBEN, R.P.; KLIOZE, S.S.; PONTES, J.E. - Protection of germinal epithelium with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *J. Urol.*, 134:187-90, 1985.
- OBERFIELD, S.E.; ALLEN, J.C.; POLLACK, J.; NEW, M.I.; LEVINE, L.S. - Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth thyroid function. *J. Pediatr.*, 108:219-223, 1986.
- OLIFF, A.; BODE, V.; BERCU, B.B.; Di CHIRO, G.; GRAVES, V.; POPLACK, D.G. - Hypothalamic-pituitary dysfunction following CNS prophylaxis in acute lymphocytic leukemia: correlation with CT scan abnormalities. *Med. Pediatr. Oncol.*, 7:141-51, 1979.
- OLIFF, A & LEVINE, A.S. - Late effects of antineoplastic therapy in cancer in the young. Bethesda, Masson Publishing USA Inc., 1982.
- ONOHAMA, Y.; MITSUYUKI, A.; AKAHASHI, M.; YABRIMOTO, E. - Radiation therapy of brain tumours in children. *Radiology*, 115:687-693, 1977.
- PERRY-KEENE, D.A.; CONNELLY, J.F.; YOUNG, R.A.; WETTENHALL, H.N.B.; MARTIN, F.I.R. - Hypothalamic-hypopituitarism following external radiotherapy for tumours distant from the adenohypophysis. *Clin. Endocrinol.*, 5:373-80, 1976.

- QUIGLEY, C.; COWELL, C.; JIMENEZ, M.; BURGER, H.; KIRK, J.; BERGIN, M.; STEVENS, M.; SIMPSON, J.; SILINK, M. - Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 321: 143-51, 1989.
- SCHILSKY, R.L.; LEWIS, B.J.; SCHERINS, R.J.; YOUNG, R.C. - Gonadal disfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann. Intern. Med.*, 93:109-14, 1980.
- SHALET, S.M. - Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev.*, 7:141-52, 1980.
- SHALET, S.M.; BEARDWELL, C.G.; TWOMEY, J.A.; MORRIS-JONES, P.H.; PEARSON, D. - Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J. Pediatr.*, 90: 920-3, 1977.
- SHALET, S.M.; HANN, J.M.; LENDON, M.; MORRIS-JONES, P.H.; BEARDWELL, C.G. - Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.*, 56:275-8, 1981.
- SHALET, S.M.; PRICE, D.A.; BEARDWELL, C.G.; MORRIS-JONES, P.H.; PEARSON, D. - Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. *J. Pediatr.*, 94:719-22, 1979.
- SHERINS, R.J. & De VITA, V.T. - Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann. Int. Med.*, 79:216-20, 1973.
- SILBER, J.H.; LITTMAN, P.S.; MEADOWS, A.T. - Stature loss following skeletal irradiation for childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 8:304-12, 1990.
- SIRIS, E.S.; LEVENTHAL, B.G.; VAITUKAITIS, J.L. - Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N. Engl. J. Med.*, 294:1143-6, 1976.
- SMALLEY, R.N. & WALL, R.L. - Two cases of busulfan toxicity. *Ann. Int. Med.*, 64:154-64, 1966.

- STANHOPE, R.; BROOK, C.G.D.; PRINGLE, P.J. - Induction of puberty by pulsatile gonadotrophin releasing-hormone. *Lancet* ii, 52:552-5, 1987.
- STARCESKI, P.J.; LEE, P.A.; BLATT, J. - Comparable effects of 1800- and 2400- rad (18- and 24- Gy) cranial irradiation on height and weight in children treated for acute lymphocytic leukemia. *AJDC*, 141:550-2, 1987.
- STILLER, C.A. & BUNCH, K.J. - Trends in survival of childhood cancer in Britain diagnosed 1971-85. *Br. J. Cancer*, 62:806, 1990.
- STYNE, D.M. & MELVIN, M.G. - Puberdade no homem e na mulher - Sua fisiologia e Distúrbios. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B. *Endocrinologia Reprodutiva: Fisiologia, fisiopatologia e tratamento clínico*. São Paulo, Ed. Roca, p. 345, 1990.
- SYMINGTON, G.R.; MACKAY, L.R.; LAMBERT, R.P. - Cancer and teratogenesis: infrequent occurrence after medical use of immunosuppressive drugs. *Aust. N. Z. J. Med.*, 7:368-72, 1977.
- TANNER, J.M; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards for birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. British children, 1965. Part I. *Arch. Dis., Child.*, 41:454-71, 1966a.
- TANNER, J.M; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards for birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity. British children, 1965. Part II. *Arch. Dis., Child.*, 41:613-35, 1966b.
- ULDALL, P.R.; KERR, D.N.S.; TACCHI, D. - Sterility and cyclophosphamide. *Lancet*, 1:693-4, 1972.
- URUENA, M.; STANHOPE, R.; CHESSELLS, J.M.; LEIPER, A.D. - Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.*, 66:1403-7, 1991.

YOUNG, J.L.; RIES, L.G.; SILVERBERG, E.; HORM, J.W.; MILLER, R.W.
- Cancer incidence, survival and mortality for children under 15
years of age. *Cancer*, 58:598-602, 1986.

WARNE, G.L.; FAIRLEY, K.F.; HOBBS, J.B.; MARTIN, F.I.R. -
Cyclophosphamide induced ovarian failure. *N. Engl. J. Med.*,
289:1159-62, 1973.

WELLS, R.; FOSTER, M.; D'ERCOLE, A.J.; McMILLAN, C. - The impact
of cranial irradiation on the growth of children with acute
lymphocytic leukemia. *Am. J. Dis. Child.*, 137:37-9, 1983.

* HERANI, M.L.G. Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1990.

ANEXO 1

PROTOCOLOS DE TRATAMENTO UTILIZADOS NAS MENINAS COM LLA

Terapia LLA - 80

Drogas utilizadas:

- . vincristina ($1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . daunorrubicina ($24\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . prednisona ($40\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal ($12\text{mg}/\text{m}^2$)
- . metotrexate ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{sem}$)
- . 6-mercaptopurina ($50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)

- . Irradiação craniana: 24Gy

ANEXO 1 (Continuação)

Terapia LLA - 82

Protocolo 1

Drogas utilizadas:

- . etoposide ($165\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . arabinosil citosina ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate ($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) /arabinosil citosina ($50\text{mg}/\text{m}/\text{dia}$)/
dexametasona($2\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . daunorrubicina ($50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . ciclofosfamida ($1200\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . prednisona ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . L-asparaginase ($10.000\text{U}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . etoposide ($165\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . arabinosil citosina ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . ciclofosfamida ($150\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . adriamicina ($35\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal ($12\text{mg}/\text{m}^2$)
- . metotrexate($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)/arabinosilcitosina($50\text{mg}/\text{m}/\text{dia}$)/
dexametasona($2\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)

- . Irradiação craniana: 24Gy

ANEXO 1 (Continuação)

Protocolo II

Drogas utilizadas:

- . vincristina ($1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . prednisona ($40\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . daunorrubicina ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal ($12\text{mg}/\text{m}^2$)
- . L-asparaginase (10.000U/dia)
- . arabinosil citosina ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . 6-mercaptopurina ($50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$)
- . etoposide ($165\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . arabinosil citosina ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . ciclofosfamida ($150\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . adriamicina ($35\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)

- . Irradiação craniana:18Gy

ANEXO 1 (Continuação)

Terapia LLA - BFM 83

Protocolo I

Drogas utilizadas:

- . dexametasona ($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . vincristina ($1,5\text{ mg} / \text{m}^2/\text{dia}$)
- . L-Asparaginase ($10.000\text{ U} / \text{m}^2/\text{dia}$)
- . citarabine ($75\text{ mg} / \text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal (de 6 a 12 mg)
- . 6 - mercaptopurina
- . metotrexate oral

Irradiação Craniana: 18 ou 24 Gy

Protocolo II

Drogas utilizadas:

- . dexametasona ($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . vincristina ($1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . adriamicina ($30\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . L-Asparaginase ($10.000\text{ U}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . citarabine ($75\text{mg} / \text{m}^2/\text{dia}$)
- . 6-tioguanina ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal (6 a 12 mg)

Irradiação Craniana: 18 ou 24 Gy

ANEXO 1 (continuação)

Terapia GBTLI LLA - 85

Protocolo I

Drogas utilizadas

- . dexametasona ($6\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . vincristina ($1,5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . daunorubicina ($30\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate/citarabine/dexametasona (intratecal)
- . L-asparaginase ($10.000\text{U}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . citarabine ($75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . 6-mercaptopurina ($75\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate ($40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate/ citarabine/ dexametasona (intratecal)
- . vincristina ($2\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . dexametasona ($12\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)

Irradiação cranial : 18 ou 24 Gy

ANEXO 1 (Continuação)

Protocolo II

Drogas utilizadas

- . prednisona 40 mg/m²/dia
- . vincristina (1,5 mg/m²/dia)
- . daunorubicina (30mg/m²/dia)
- . metotrexate/ citarabine/ dexametasona (intratecal)
- . L-asparaginase (10.000 U /m²/dia)
- . citarabine (75mg/m²/dia)
- . 6-mercaptopurina (75 mg/m²/dia)
- . metotrexate (40mg/m²/dia)
- . metotrexate/citarabine/dexametasona (intratecal)
- . teniposide (250mg/m²/dia)
- . citarabine (300mg/m²/dia)
- . vincristina (2mg/m²/dia)
- . prednisona (80mg/m²/dia)

Irradiação craniana: 18 ou 24 Gy

ANEXO 1 (Continuação)

Terapia LLA BFM - 86

Drogas utilizadas:

- . dexametasona ($10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . vincristina ($1,5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . adriamicina ($30\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . L-asparaginase ($10.000\text{ U}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . ciclofosfamida ($1000\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . citarabine ($75\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . 6-tioguanina ($60\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$)
- . metotrexate intratecal (6 a 12 mg)
- . 6- mercaptopurina
- . metotrexate oral

Irradiação craniana: 18 ou 24 GY

ANEXO 2

FORMULÁRIO GERAL

Iniciais do nome da paciente _____ Número de ordem __| __|

Número do SAME __|__|__|__|__|

Protocolo de quimioterapia __|__|__|__|__|__|__|__|

Idade no início do tratamento __|

Dose de Radioterapia 18 Gy () 24Gy ()

SDS inicial __|__|__|__|__| SDS final tratamento __|__|__|__|__|

SDS 1 ano __|__|__|__|__| SDS 2 anos __|__|__|__|__|

SDS > 2 anos __|__|__|__|__| [____ (número de anos após tratamento)]

Idade telarca _____ idade pubarca _____ idade menarca _____