

CLAUDIA SANTOS LORENZATO

**ANÁLISE DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS
E ADULTOS JOVENS COM ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em saúde da criança e do adolescente no Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Pediatria, com área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadores:

Profa. Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski

Prof. Dr. Ricardo Pasquini

CURITIBA

2006

*Dedico este trabalho aos meus pais
David e Cléia e em especial ao meu
irmão Daniel, pelo apoio constante e
amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

À Professora Margaret Boguszewski pelo estímulo constante, pelo incentivo à pesquisa, pela amizade e compreensão dos momentos difíceis. Sem o seu apoio e sua orientação, eu não atingiria esta meta com sucesso.

Ao Professor Ricardo Pasquini pelos ensinamentos e pela oportunidade de ter participado do Serviço de Transplante de Medula Óssea de Curitiba.

Aos médicos da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas, Dra. Carmem Bonfim, que sem seu entusiasmo pelo transplante infantil este trabalho não teria sentido, Dra. Vaneuza Araújo, que sempre de forma tão delicada me incentivou, aos doutores Daniela Setúbal, Carlos Medeiros, José Zanis Neto, Marco Antonio Bittencourt, Jefferson Ruiz, que estiveram presentes na história de cada um dos pacientes.

Aos médicos, professores e residentes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, que tiveram paciência em me “iniciar” nos segredos endocrinológicos.

A todos funcionários do STMO – as Assistentes Sociais Marlene Oliveira e Ielza Kafka que sempre tão gentilmente me incentivaram e facilitaram meu acesso aos pacientes; as secretárias do STMO, Cleia, Nely e Claudia, que me auxiliaram em cada entrevista; as enfermeiras, em especial à enfermeira Euza Ortega e à enfermeira Mirela Veran.

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR, na figura do Dr. Enio Rogagewski, que facilitou o acesso ao exame dos pacientes.

As colegas do Curso de Mestrado: Maria Mônica, Daniela, Paulyne, Mary Juliane, e Maria Ofélia pela amizade e companheirismo nos primeiros passos do Programa de Mestrado.

Aos professores do Curso de Mestrado em especial a Dra. Leide P. Marinoni e ao Dr. Dinarte J. Giraldi, pelo incentivo. A Dra. Mônica Cat pelo incentivo e colaboração. À secretária do Curso de Mestrado: Clara Lara de Freitas, pelo trabalho e colaboração.

Em especial aos amigos. À amiga Carla Cláudia Pavan Senn, que pacientemente me esclarecia e incentivava, em cada etapa deste trabalho. Às amigas Juliana Guidoni e Gabriele Ehlert Martins pelo apoio constante. Aos amigos André Laynes, Juliano Martins e Alessandra Rottschafer, por serem “meus” amigos. Aos novos amigos Lígia e Tony. E ao Pê.

Aos pacientes e seus familiares, o meu carinho e agradecimento, pela contribuição indispensável à pesquisa e ao conhecimento médico.

SUMÁRIO

LISTA DE GRÁFICOS	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT.....	xii
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 OBJETIVOS.....	03
2 REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1 ANEMIA APLÁSTICA	04
2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	06
2.2.1 Regimes de Condicionamento.....	07
2.2.1.1 Agentes Alquilantes	07
2.3 EFEITOS HORMONAIS TARDIOS	09
2.3.1 Crescimento.....	09
2.3.2 Puberdade e Fertilidade	11
2.3.3 Função Tireoidiana	13
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	15
3.1 PACIENTES	15
3.1.1 Critérios de Inclusão	15
3.1.2 Casuística	15
3.2 MÉTODOS.....	16
3.2.1 Avaliação Pré-Transplante	16
3.2.2 Avaliação Clínica Atual	18

3.2.3 Avaliação do Estadiamento Puberal.....	18
3.2.4 Avaliação Antropométrica.....	18
3.2.5 Índice de Massa Corporal.....	19
3.2.6 Avaliação Radiológica.....	19
3.2.7 Exames Laboratoriais.....	19
3.2.7.1 Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.....	20
3.2.7.2 Avaliação da função tireoidiana.....	20
3.2.8 Análise Estatística.....	21
4 RESULTADOS.....	22
4.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS.....	22
4.1.1 Avaliação Pré-Transplante.....	22
4.1.2 Avaliação Pós-Transplante.....	24
4.1.3 Comparação entre os Períodos Pré-Transplante e Reavaliação.....	25
4.1.4 Idade Óssea.....	29
4.2 FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	30
4.3 FUNÇÃO REPRODUTORA.....	31
5 DISCUSSÃO.....	33
6 CONCLUSÕES.....	39
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
8 ANEXOS.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variação do escore Z do peso	25
Gráfico 2 - Variação do escore Z da estatura	26
Gráfico 3 - Variação do escore Z de estatura conforme faixa etária ao SCT	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados Clínicos	17
Tabela 2 - Características antropométricas conforme grupo etário ao SCT	23
Tabela 3 - Características antropométricas conforme condicionamento ao SCT	23
Tabela 4 - Características antropométricas no momento da reavaliação conforme grupo etário ao SCT	24
Tabela 5 - Variação do escore Z do peso conforme faixa etária ao SCT	26
Tabela 6 - Variação do escore Z da estatura conforme faixa etária ao SCT	27
Tabela 7 - Comparação do escore Z do peso conforme condicionamento	28
Tabela 8 - Comparação do escore Z da estatura conforme condicionamento	28
Tabela 9 – Valores de idade óssea de 7 pacinetes com idade cronológica inferior a 18 anos	29
Tabela 10 - Resultados laboratoriais da função tireoidiana.....	30
Tabela 11- Resultados laboratoriais da função reprodutiva dos pacientes do sexo masculino	31
Tabela 12 - Resultados laboratoriais da função reprodutiva dos pacientes do sexo feminino	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AA –	anemia aplástica
AAS –	anemia aplástica severa
ATG –	globulina antitimocítica
BU –	bussulfano
CFA –	ciclofosfamida
CPH –	célula progenitora hematopoiética
CSA –	ciclosporina A
DECH –	doença do enxerto contra o hospedeiro
Escore Z –	escore do desvio padrão
ETS –	<i>euthyroid sick syndrome</i> – síndrome do eutireoideo doente
FSH –	hormônio folículo estimulante
GH –	<i>growth hormone</i> - hormônio de crescimento
GnRh –	<i>gonadotropin releasing hormone</i> – hormônio liberador de gonadotrofinas
IGF –	<i>insulin-like growth factor</i> – fator de crescimento insulino-símile
IMC –	índice de massa corporal
IO –	idade óssea
LH –	hormônio luteinizante
MTX –	metotrexate
NCHS –	National Center for Health Statistics
SCT –	<i>stem cell transplantation</i> - transplante de células tronco hematopoiéticas
SDS –	desvio padrão

- STMO – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
- T₄L- tiroxina livre
- TBG – globulina transportadora de tiroxina
- TBI – *total body irradiation* - radioterapia corporal total
- TSH – hormônio tireoestimulante

RESUMO

A Anemia Aplástica (AA) é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade, caracterizada por pancitopenia no sangue periférico. O transplante de células tronco hematopoiéticas (SCT) está indicado e regimes de condicionamento atualmente utilizados são feitos com ciclofosfamida (CFA) isolada ou associada ao bussulfano (BU). Os efeitos tardios do SCT e do regime de condicionamento com BU e CFA sobre o crescimento e alguns órgãos endócrinos ainda não são totalmente conhecidos. Objetivo: avaliar o crescimento, desenvolvimento gonadal e função tireoidiana em pacientes submetidos ao SCT por AA, onde a doença de base aparentemente não tem efeito deletério sobre estas funções. Pacientes e Métodos: pacientes atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR. Os dados de história e exame físico do momento do transplante foram obtidos retrospectivamente. A avaliação pós-transplante compreendeu anamnese, exame físico e exames laboratoriais para avaliar as funções tireoidiana, gonadal e crescimento. Resultados: Foram avaliados 26 pacientes (13 do sexo masculino), com idade média no SCT de $10,6 \pm 4,3$ anos, idade média na reavaliação de $17,96 \pm 2,9$ anos; sendo que 12 pacientes foram condicionados com CFA e 14 com CFA+BU. Quanto ao crescimento, não foi encontrada diferença significativa no escore Z da estatura entre os pacientes que foram submetidos a SCT antes e depois dos 10 anos de idade. Também não foi observada diferença significativa quanto ao tipo de condicionamento utilizado. Entretanto, em 3 pacientes houve um avanço maior da idade óssea comparado à idade cronológica. Hipotireoidismo subclínico (TSH aumentado) em 3 dos pacientes. Quanto a função gonadal, 3 pacientes apresentaram algum tipo de alteração, necessitando de reposição hormonal. Uma paciente desenvolveu hipogonadismo hipergonadotrófico. Nenhum paciente do sexo masculino apresentou alterações nos níveis de hormônios sexuais. Conclusão: a maioria dos pacientes submetidos a SCT por AA não apresentou alterações do crescimento, da função gonadal e da função tireoidiana. Entretanto, hipotireoidismo subclínico e alterações da função gonadal podem ocorrer nestes pacientes e devem ser monitorados.

Palavras-Chave: Anemia Aplástica Severa, Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, Complicações Tardias

ABSTRACT

Aplastic Anemia is a rare hematologic disease with high lethality, featured by pancytopenia in peripheral blood. The stem cell transplantation (SCT) is indicated and pretransplant preparative regimens used nowadays are done with cyclophosphamide (CFA) or CFA associated with busulfan (BU). The late effects of SCT and of preparative regimens with BU and CFA on the growth and some endocrine organs are still not utterly known.

Objective: purpose to evaluate longitudinal growth, gonadal development and thyroid function in patients submitted to SCT due to AA, where the basic disease apparently does not have harmful effects over these functions. Patients and Methods: patients submitted to SCT at *Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba*. The clinical records and physical examination at the time of SCT were obtained retrospectively. At the reevaluation, clinical history, physical examination and hormone evaluation of thyroid and gonadal functions were done. Results: 26 patients (13 males) were evaluated. Mean age at SCT was 10.6 ± 4.3 years, mean age at reevaluation was 17.9 ± 2.9 years; 12 patients were prepared for transplantation with CFA and 14 patients with CFA+BU. Growth: there was no significant difference in Z score of height at reevaluation for patients who were submitted to SCT younger and older than 10 years of age, even when related to the type of preparative regimen (CFA or CFA+BU). However, 3 patients presented advanced bone age at the time of reevaluation. Thyroid: subclinical hypothyroidism (elevated TSH with normal LT4) was found in 3 of patients. Gonads: 3 girls presented inadequate development and were on hormonal replacement. One girl developed documented hypergonadotrophic hypogonadism. Until the moment, no alteration of testicular function was detected. Conclusion: most patients who underwent SCT due to AAS did not show growth disturbance, thyroid and gonadal dysfunction. However, subclinical hypothyroidism and gonadal dysfunction may occur and should be monitored.

Key-Words: Severe Aplastic Anemia, Stem Cell Transplantation, Follow up

1 INTRODUÇÃO

A Anemia Aplástica (AA) é uma doença hematológica rara, de elevada letalidade e freqüentemente de causa desconhecida. É caracterizada por pancitopenia no sangue periférico, associada ao achado de medula óssea com grau variado de hipocelularidade, sem evidência de infiltração neoplásica ou de síndrome mieloproliferativa. No Brasil, a incidência da doença foi estudada apenas no Paraná, sendo estimada em 2,1 casos por 1.000.000 habitantes/ano. Com relação à incidência por faixa etária, a AA tem sido identificada como uma doença de jovens (MALUF, 2001).

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (*stem cell transplantation - SCT*) e o tratamento imunossupressor com globulina antitimocítica (ATG) e, mais recentemente, com ciclosporina A (CSA), são as opções utilizadas para o tratamento da AAS (BACIGUALUPO et al., 1988). O transplante está indicado para os pacientes com idade inferior a 40 anos e com citopenia de risco. O condicionamento atualmente utilizado resume-se ao uso da ciclofosfamida (CFA) isolada ou associada ao ATG ou ao bussulfano (BU).

O condicionamento é a utilização de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, com o objetivo de erradicar a doença de base do paciente e provocar uma imunossupressão grave. A imunossupressão tem como objetivo as reações imunológicas do receptor, evitando, assim, a rejeição do enxerto (PASQUINI e BITENCOURT, 2001).

Após o regime de condicionamento e a infusão das células tronco hematopoiéticas, o paciente fica em aplasia medular por um período prolongado, nesta fase o risco de infecções, sangramentos, mucosite, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda estão bastante aumentados e a terapia de suporte, como hemoterapia, nutrição parenteral total, antibioticoterapia e cuidados diários de equipe de saúde, é de fundamental importância para a sobrevivência destes pacientes e possibilidade de acompanhamento; o que conseqüentemente, possibilita um grande número de estudos e de publicações sobre os resultados em longo prazo e sobre as complicações tardias (RANKE et al., 2005).

Os hormônios estão envolvidos no crescimento longitudinal, no desenvolvimento e na reprodução. Para que uma criança cresça e atinja a estatura determinada geneticamente, precisa viver em um ambiente saudável e livre de doenças. Condições desfavoráveis de higiene, de nutrição, de saúde e psicológicas podem atrapalhar o crescimento (BOGUSZEWSKI, 2002; RANKE et al., 2005).

Os distúrbios do crescimento são um importante e bem conhecido efeito colateral dos regimes de condicionamento baseados em radioterapia corporal total (COUTO-SILVA et al., 2000). Na tentativa de reduzir estes efeitos colaterais, regimes com altas doses de BU+CFA têm ganhado popularidade (BAKKER et al., 2004). A deficiência de hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*) tem sido implicada como a principal causa do déficit de crescimento pós-SCT. O eixo hipotálamo-hipofisário é muito sensível aos efeitos deletérios da radioterapia e o GH é o primeiro hormônio a ser afetado (BAKKER et al., 2004); já o BU atravessa a barreira hemato-encefálica e causa neurotoxicidade relacionada à dose. No entanto, seu efeito sobre o eixo hipotálamo-hipofisário é desconhecido (SHANKAR et al., 1996).

Com relação ao desenvolvimento gonadal, condicionamentos mieloablativos utilizando agentes alquilantes em altas doses têm sido considerados causas de infertilidade em ambos os sexos (FRISK et al., 2004). Já os efeitos da CFA e do BU ainda não são totalmente conhecidos.

O transplante também afeta a função da glândula tireóide, sendo esta a complicação endocrinológica mais comum. As patologias descritas são o hipotireoidismo franco e o hipotireoidismo subclínico, o *Euthyroid Sick Syndrome* (ETS), a tireoidite autoimune, a doença do enxerto contra o hospedeiro e tumores secundários (SLATER et al., 2004).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o crescimento e o desenvolvimento de pacientes com anemia aplástica severa submetidos ao SCT, condicionados com BU+CFA ou CFA, já que estes pacientes são considerados previamente hígidos e sem comprometimento das funções endócrinas pela doença de base.

1.1 OBJETIVOS

Objetivos Específicos:

- Análise do desenvolvimento pândero-estatural através dos índices estatura/idade e peso/idade;
- Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas;
- Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide;

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANEMIA APLÁSTICA

Em 1888, Paul Ehrlich descreveu, pela primeira vez, um caso de anemia aplástica. Ele relatou a autópsia de uma mulher jovem que morreu após breve doença marcada por anemia severa, sangramento e febre alta; ele observou que havia ausência de células nucleadas na medula óssea e presença de substituição do tecido normal por gordura amarelada. Vasquez e Aubertin, em 1904, descreveram um caso de “anemia perniciosa com medula amarela”, como terminologia para anemia aplástica, e enfatizaram a fisiopatologia de falência de produção de células sanguíneas pela medula (YOUNG, 2000).

No final do século XIX, Santensson relacionou AA com exposição a benzeno, descrevendo o caso de um rapaz suíço que trabalhava com bicicletas, exposto a hidrocarbonetos. A relação com o uso de medicamentos foi relatada em 1930 por Kracke e Parker primeiramente com a descrição de casos de agranulocitose em pacientes que utilizaram dipirona. Em 1960 foi descrita uma aparente epidemia de AA quando o cloranfenicol foi introduzido como antibiótico (YOUNG, 2000).

A AA é definida como uma pancitopenia do sangue periférico e uma medula óssea hipocelular. Uma história clínica típica é o paciente jovem, previamente sadio, que apresenta sintomas como sangramento discreto ou fadiga. No sangue periférico observa-se plaquetopenia severa, bem como anemia e leucopenia. A medula óssea é substituída por tecido gorduroso com diminuição das células hematopoiéticas (YOUNG, 2000; PASQUINI e BITENCOURT, 2001).

A AA pode ser constitucional ou adquirida; é considerada adquirida quando não há qualquer fator predisponente para o seu desenvolvimento; constitucional quando associada a determinadas doenças congênitas, genéticas ou familiares. As anemias aplásticas constitucionais devem ser cuidadosamente investigadas, especialmente a Anemia de Fanconi, pois a estratégia terapêutica é totalmente diferente daquela usada em AA adquiridas. Todos os pacientes com menos de 20 anos devem ser submetidos a estudo citogenético sensibilizado com agentes clastogênicos, como diepoxibutano, mitomicina ou cisplatina, para excluir a presença

de Anemia de Fanconi sem defeitos somáticos evidentes (MALUF, 2001).

A história natural da AA adquirida indica que indivíduos suscetíveis, ao se exporem a um agente tóxico (drogas, agentes químicos, radiação e uma variedade de doenças), desencadeiam o processo de agressão à medula óssea. Esse processo pode ocorrer por mecanismos diversos, como reação de hipersensibilidade-idiosincrasia, mecanismo auto-imune ou toxicidade dose-dependente. Apesar de o intervalo médio entre a exposição e o início da doença ser pouco conhecido, esse tempo parece depender do tipo de agente (MALUF, 2001).

A AA é denominada idiopática nos casos em que não há evidência de um agente causal, situação encontrada em 50-70% dos casos. A apresentação da AA pode ser insidiosa ou aguda, variando desde sintomas vagos até um quadro composto por manifestações hemorrágicas, infecção e síndrome anêmica. A gravidade é diretamente proporcional ao grau de pancitopenia presente (MALUF, 2001).

A taxa de incidência da Anemia Aplástica encontrada na literatura varia de 1,4 a 14 casos por 1.000.000 habitantes/ano. Um estudo realizado na Tailândia mostrou uma incidência de 3,7 casos por 1.000.000 habitantes/ano na região de Bangoc, três vezes maior que em outras séries publicadas, sendo que há uma nítida relação com o baixo nível sócio-econômico da população. No Brasil, a incidência da doença, com base populacional, foi estudada apenas no Paraná, sendo estimada em 2,1 casos por 1.000.000 habitantes/ano. Em relação a distribuição por sexo, os resultados têm sido conflitantes. Em estudo realizado na Suécia, os autores concluíram que não há diferença na distribuição da doença entre os sexos, enquanto estudo realizado por MODAM, em 1975, mostrou um discreto predomínio no sexo feminino (MODAM¹, 1975 - citado em MALUF, 2001). Com relação à incidência por faixa etária, a AA tem sido identificada como uma doença de jovens (MALUF, 2001).

O SCT e o tratamento imunossupressor com ATG, e, mais recentemente, com CSA, são as duas opções utilizadas para o tratamento de AAS (Bacigualupo, 1988). O transplante está indicado para os pacientes com idade inferior a 40 anos e com citopenia de risco. Doador aparentado HLA-idêntico, curto intervalo entre o diagnóstico e o SCT (< 2 meses) e um pequeno número de transfusões prévias (< 15

¹ MODAN, B. et al. Aplastic anemia in Israel: evaluation of etiological role of chloranphenicol on a community-wide basis. **Am J Med Sci**, Philadelphia, v.270, p.441-445, 1975

unidades) são fatores favoráveis, e quando estão todos presentes, associam-se à cura definitiva, restauração da hematopoiese normal e sobrevida longa em 60 a 90% dos pacientes. Os resultados do SCT na AAS com doadores não aparentados são menos encorajadores (PASQUINI e BITENCOURT, 2001; REITER et al., 1997).

2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Os programas de SCT iniciaram na Europa no início dos anos 70 como procedimento experimental, e hoje é o tratamento de escolha para doenças hematológicas malignas e não-malignas, imunodeficiências, erros inatos do metabolismo e de tumores sólidos (TAUCHMANOVÀ et al., 2002). No Hospital de Clínicas da UFPR em Curitiba, o primeiro transplante foi realizado em 1979. Desde então foram efetuados mais de 1500 transplantes. O SCT visa enxertar a célula progenitora hematopoiética (CPH) com o objetivo de corrigir um defeito quantitativo da medula óssea; é considerado alogênico quando a infusão de CPH é de um doador aparentado ou não, originada da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical (PASQUINI e BITENCOURT, 2001).

Para que este enxerto tenha sucesso é fundamental que as células infundidas proliferem no receptor permanentemente, evitando-se a rejeição, e que o novo sistema imunológico, originado do doador, tolere os tecidos do receptor, a fim de evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) grave e muitas vezes fatal (PASQUINI e BITENCOURT, 2001).

O regime de condicionamento do SCT é desenhado para erradicar a doença hematológica existente e suprimir o sistema imune do hospedeiro, no sentido de aceitar o enxerto. Existem inúmeros regimes de condicionamento que visam o melhor efeito para as numerosas situações clínicas pré-transplante (TAUCHMANOVÀ et al., 2002). Combinam-se agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, bussulfano, etoposide, irradiação parcial ou corporal total, outros agentes imunossupressores), em doses que seriam habitualmente maciças e letais sem a infusão posterior das CPH. Os agentes utilizados em doses maciças determinam efeitos tóxicos de gravidade variada (LOPES, CAMARGO e BIANCHI, 2000). A medula óssea torna-se aplástica e o sistema imunológico atrofia-se, levando a um estado de fragilidade imune, cuja recuperação se faz com a pega do

enxerto. A recuperação imunológica ocorre de forma setorial e em diferentes fases (PASQUINI e BITENCOURT, 2001).

Após a pega do enxerto, a DECH passa a ser a principal preocupação. É causada pela reação das células T maduras, enxertadas na medula, contra os aloantígenos do hospedeiro. Apresenta-se na forma aguda nos primeiros meses e na forma crônica três meses após o SCT (PASQUINI e BITENCOURT, 2001). A DECH causa tanto estímulo como supressão do sistema imune, o último devido à sua ação direta ou das drogas utilizadas para tratá-la. Prevenção e tratamento da DECH consiste em altas doses de medicação imunossupressora incluindo glicocorticóides, metotrexate e ciclosporina A. Conseqüentemente, a integridade de diversos sistemas e tecidos, incluindo a órgãos endócrinos, pode ser afetada por fatores endógenos e exógenos (TAUCHMANOVÀ et al., 2002).

A imunossupressão pós-SCT com MTX+CSA tende a diminuir a incidência de DECH e conseqüentemente aumentar a sobrevida. Também a transfusão de hemácias filtradas, sangue leucodepletado e a melhora do tratamento suportivo com novos agentes antifúngicos, antivirais e antimicrobianos tem contribuído para o aumento da sobrevida dos pacientes submetidos a SCT (REITER et al., 1997; TAUCHMANOVÀ et al., 2002), o que conseqüentemente, fez aumentar o número de estudos e publicações dos resultados em longo prazo e complicações tardias (RANKE et al., 2005).

2.2.1 Regimes de Condicionamento

O condicionamento atualmente utilizado para SCT de AAS resume-se ao uso da ciclofosfamida isolada ou associada a ATG ou ao bussulfano.

2.2.1.1 Agentes alquilantes

São as principais drogas utilizadas em regimes de condicionamento para SCT. São agentes não específicos do ciclo celular, ou seja, não discriminam as células em proliferação daquelas em repouso, mas são mais tóxicos nas células que

estão em processo de rápida divisão (BENSINGER e BUCKNER, 1999). Encontram-se neste grupo a CFA e o BU.

A ciclofosfamida é um agente derivado da mostarda nitrogenada, sendo o agente alquilante mais utilizado em regimes preparatórios, tanto por sua atividade antineoplásica como por suas propriedades imunomoduladoras (Doroshov, 1999). A CFA é uma pró-droga que precisa ser hidroxilada pelo citocromo P450, em nível hepático, em metabólitos citotóxicos hidroxilados; estes sofrem quebra para formar compostos ativos, entre eles a mostarda que é considerada a etapa citotóxica. A farmacocinética da CFA não modificada no plasma revela variações consideráveis em cada paciente com uma meia-vida de 3 a 9 horas; sendo aproximadamente 10% da droga excretada na urina, não modificada. Drogas como a fenitoína, o fenobarbital e a dexametasona podem aumentar sua depuração, mas sua dose não requer ajuste em pacientes com disfunção hepática. O maior limitante da CFA é a cardiotoxicidade que ocorre com mais frequência em doses maiores de 150mg/kg (DOROSHOW, 1999).

O bussulfano além de agir como uma mostarda nitrogenada, com a formação inicial de produtos intermediários citotóxicos, também age envolvendo uma reação de substituição, que é mais rápida. A droga é profundamente mutagênica e pode produzir uma grande quantidade de cromossomos aberrantes; também produz uma proteína *crosslink* que é mais citotóxica (BENSINGER e BUCKNER, 1999). É altamente lipofílico e demonstra pequeno nível de ligação com proteínas plasmáticas (BENSINGER e BUCKNER, 1999). Até recentemente era disponível apenas em formulação oral (ZWAVELING et al., 2005) e sua administração por esta via resulta em biodisponibilidade e exposições sistêmicas pouco previsíveis. A toxicidade que limita a dose de BU é a doença veno-oclusiva do fígado (DOROSHOW, 1999, ZWAVELING et al., 2005), a toxicidade neurológica, caracterizada por convulsões, e a fibrose pulmonar (DOROSHOW, 1999). Estes efeitos são menos comuns em crianças (GROCHOW et al., 1990). Algumas séries demonstraram que além da toxicidade mínima atribuída diretamente ao BU, também há alto índice de falha na pega do enxerto em crianças (GROCHOW et al., 1990), talvez devido a diferenças na farmacocinética. Estas diferenças incluem baixos picos sanguíneos, rápida eliminação e depuração, e grande volume de distribuição. Os baixos picos sanguíneos da droga ocorrem, provavelmente devido à absorção, que é diferente em

crianças pequenas: as cápsulas são dissolvidas em água e as crianças têm pH gástrico mais alto e o tempo do trânsito gástrico é mais curto (GROCHOW et al., 1990; NESPOLI et al., 1991). A rápida eliminação pode ser atribuída a altos níveis de glutathione e glutathione S-transferase, a exemplo do que ocorre com neonatos; outra explicação é a de que o BU é lipofílico e as crianças têm mais água corporal que os adultos (HASSAN et al., 1991), tornando a eliminação mais rápida.

2.3 EFEITOS HORMONAIS TARDIOS

O sistema endócrino, junto com o sistema nervoso central e o sistema imune, é o responsável pela manutenção constante dos mecanismos de homeostase que regulam e estabilizam o ambiente interno. Os hormônios são responsáveis, entre outras funções, pelo crescimento longitudinal, desenvolvimento e reprodução.

2.3.1 Crescimento

Para que uma criança cresça e atinja a estatura determinada geneticamente, precisa viver em um ambiente saudável e livre de doenças. Condições desfavoráveis de higiene, de nutrição, de saúde e psicológicas podem afetar o crescimento (BOGUSZEWSKI, 2002; RANKE et al., 1991).

A princípio, três padrões de crescimento foram observados após o SCT: crescimento lento no início, mas com posterior recuperação e desenvolvimento normal da estatura; crescimento contínuo e lento, sem recuperação e estatura final abaixo do esperado; e crescimento virtualmente normal, mas com retardo do desenvolvimento puberal e subsequente diminuição da estatura final (RANKE et al., 2005).

Vários fatores têm sido implicados no déficit de crescimento: a idade no momento do SCT; a doença de base que por si só pode comprometer o crescimento; o sexo (meninas são mais sensíveis à radioterapia); tratamentos prévios ao SCT e os efeitos da corticoterapia como tratamento imunossupressor para DECH crônica (WINGARD et al., 1992; SHANKAR et al., 1996; LEGAULT e BONNY, 1999;

SHALET e BRENNAM, 2002). O estado nutricional do paciente pré-SCT também tem impacto na velocidade de crescimento no período pós-SCT (BAKKER et al., 2004).

A DECH crônica, por si, parece influenciar o crescimento. Estudos mostraram que quando esta foi controlada as taxas de crescimento voltaram ao normal (SANDERS, 1991), enquanto outros pacientes com DECH crônica sem controle não cresceram adequadamente (SHALET e BRENNAM, 2002).

A deficiência de GH tem sido implicada como a principal causa do déficit de crescimento pós-SCT. O eixo hipotálamo-hipofisário é muito sensível aos efeitos deletérios da radioterapia e o GH é o primeiro hormônio a ser afetado; já o BU atravessa a barreira hemato-encefálica e causa neurotoxicidade relacionada à dose. No entanto, seu efeito sobre o eixo hipotálamo-pituitário é desconhecido (SHANKAR et al., 1996).

Na tentativa de reduzir os efeitos colaterais, principalmente da radioterapia, regimes com altas doses de BU e CFA têm ganhado popularidade no condicionamento de doenças hematológicas e não neoplásicas (BAKKER et al., 2004).

Alguns estudos avaliaram o crescimento longitudinal após regime de condicionamento livre de radioterapia. Sullivan e Cohen demonstraram que o crescimento e a estatura final em crianças com AAS submetidas a SCT condicionadas com CFA não foi afetado (citado em SHALET e BRENNAM, 2002). Manenti et al. avaliaram crianças com talassemia submetidas a SCT condicionadas com BU+CFA e observou que não houve alteração na taxa de crescimento quando as crianças foram submetidas ao SCT com idade inferior a 9 anos, provavelmente devido a baixa biodisponibilidade do BU em crianças menores de 5 anos (MANENTI et al., 1989; HASSAN et al., 1991). Wingard et al. compararam dois grupos de pacientes condicionados com BU+CFA e CFA+TBI. Observaram que a idade não influenciou o crescimento. Entretanto, nos pacientes em idade próxima do início da puberdade, houve um atraso no desenvolvimento da mesma (WINGARD et al., 1992). Borgstorm e Bolme avaliaram dois grupos de crianças, um condicionado com TBI+CFA e outro só com CFA. Os condicionados apenas com CFA tiveram taxa de crescimento adequado para idade, enquanto os condicionados com TBI+CFA apresentaram déficit de crescimento (BORGSTORM e BOLME, 1988). Shankar et al. avaliaram vinte e cinco pacientes com diagnósticos diversos, condicionados com

BU+CFA, que não apresentaram quadro de DECH crônica e não observaram déficit de crescimento em 3 anos pós-SCT (SHANKAR et al., 1996). Afify et al. acompanharam 23 crianças com leucemia mielóide aguda, condicionadas com BU+CFA e concluíram que houve uma diminuição da taxa de crescimento no período imediato pós-SCT, mas após 5 anos o crescimento voltou a ser semelhante ao que era no momento do diagnóstico (AFIFY et al., 2000). Bakker et al. estudaram 64 pacientes condicionados com BU+CFA, com mediana de acompanhamento pós-SCT de seis anos, e não encontraram alterações significativas da estatura final. Entretanto, observaram diminuição da secreção de GH e do crescimento linear, quando comparado a estatura alvo familiar, em 35% dos pacientes, achados estes não totalmente explicados porque os pacientes não sofriam de doenças conhecidas limitantes do crescimento (BAKKER et al., 2004).

2.3.2 Puberdade e Fertilidade

A puberdade é um período fisiológico de transição entre a infância e a vida adulta. Ao final deste período deve ocorrer a capacidade de reprodução manifesta pela espermatogênese no homem e ovulação na mulher. As condições essenciais para a ocorrência e manutenção do processo de puberdade são: a habilidade do sistema nervoso central em induzir à síntese hipotalâmica do fator liberador de gonadotrofinas (GnRH, do inglês *gonadotropin releasing hormone*); a integridade da adenohipófise em responder ao GnRH liberando pulsos de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH); a capacidade das gônadas em responder ao estímulo do LH e do FSH. No homem, a secreção pulsátil de LH estimula o processo de diferenciação das células de Leydig com posterior secreção de testosterona. A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos e é iniciada e mantida pelo estímulo direto do FSH nas células de Sertoli e células do epitélio germinativo. Na mulher, o LH e o FSH estimulam o desenvolvimento dos ovários com posterior produção de estrogênio. Este estrogênio levará ao desenvolvimento das mamas e do útero. Na mulher adulta, as gonadotrofinas são responsáveis pela manutenção do ciclo menstrual (LIMA, 1998).

Condicionamentos mieloablativos utilizando agentes alquilantes em altas doses tem sido considerados causa de infertilidade em ambos os sexos (COUTO-SILVA et al.). A ciclofosfamida tem efeito tóxico no epitélio germinativo testicular com conseqüente oligo ou azoospermia (SCHIMMER et al., 2001). Buchanan, Fairley e Barne defendem que o efeito é mais relacionado à dose total e à duração do tratamento (número de doses) do que à idade do paciente ou seu estágio puberal no momento do transplante (BUCHANAN, FAIRLEY e BARNE², 1975 – citado em COHEN, 1991). No entanto, Mertens e colaboradores, ao avaliarem retrospectivamente a população transplantada em Minneapolis, onde 86% dos pacientes foram condicionados apenas com CFA, demonstraram que a maioria dos pacientes apresentou disfunção gonadal em algum grau, sendo que a idade avançada foi identificada como um fator de risco (MERTENS et al., 1998).

O BU, que também é um agente alquilante, parece alterar a função gonadal de crianças e de adultos (TEINTURIER et al., 1998). Copelan e Deeg relataram que pacientes adultos condicionados apresentaram diminuição na espermatogênese e alteração da função ovariana (COPELAN e DEEG, 1992). Segundo Grigg et al., as células de Leydig são menos vulneráveis a altas doses de quimioterapia do que o epitélio germinativo, apesar de 12% de seus pacientes apresentarem níveis de testosterona abaixo dos níveis de referência (GRIGG et al., 2000). De Sanctis et al., ao estudarem uma população de 30 pacientes pré-púberes com talassemia major, observaram que os pacientes do sexo masculino mantiveram os níveis de gonadotrofinas dentro da normalidade. No entanto, as pacientes do sexo feminino apresentaram concentrações elevadas de gonadotrofinas, indicando dano gonadal, provavelmente pela combinação de drogas (DE SANCTIS et al., 1991). Cohen e Heimpel defendem que nenhum efeito deletério importante foi observado na função ovariana, relacionado à dose de CFA (COHEN, 1991; HEIMPEL et al., 1991). Teinturier et al. estudaram a função ovariana em crianças submetidas a transplante autólogo, condicionadas com altas doses de BU e que não desenvolveram DECH. Todas as meninas desenvolveram danos severos e persistentes, independente da idade no momento do transplante (TEINTURIER et al., 1998).

² BUCHANAN, J. D.; FAIRLEY, K. F.; BARRIE, J. U. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet*. 1975 Jul 26;2(7926):156-7

2.3.3 Função Tireoidiana

O processo de SCT também afeta a função da tireóide, sendo esta a complicação endocrinológica mais comum. Sua frequência é superior a 25-40% e a tendência é aumentar com o tempo de acompanhamento (KAUPILLA et al., 1998; KAMI et al., 2001).

Os distúrbios podem ocorrer em termos funcionais ou estruturais. As desordens funcionais ocorrem devido ao dano do eixo hipotálamo-hipofisário, o que diminui a secreção de hormônio tireoestimulante (TSH). As desordens estruturais, como tireoidite secundária a DECH, são raras (RANKE et al., 2005). Alguns mecanismos têm sido postulados para explicar as alterações da função tireoidiana pós-transplante: a ativação ou reativação de infecção viral (ex: citomegalovírus), a transferência passiva de anticorpos antitireoidianos do doador, a ocorrência de tireoidite autoimune e a DECH ou o seu tratamento (SLATTER et al., 2004).

As patologias que têm sido descritas são o hipotireoidismo franco e o hipotireoidismo subclínico, o *Euthyroid Sick Syndrome* (ETS), a tireoidite autoimune, a DECH e os tumores secundários (TOUBERT et al., 1997; RANKE, 2005).

O hipotireoidismo tem sido atribuído à exposição à radiação (AFIFY et al., 2000), mas também ocorre em quimioterapia de altas doses (TOUBERT et al. 1997; SLATTER et al., 2004). Outros fatores, incluindo a patologia de base, o processo de transplante propriamente (ex: depleção de células T, doença do enxerto contra hospedeiro, infecção viral ou reativação) e a reconstituição imune pós-transplante podem aumentar a susceptibilidade ou expor o paciente a dano na tireóide (SLATTER et al., 2004). Kami et al. defendem a associação entre tireotoxicose imune-mediada, provavelmente causada pelo uso de radioterapia corporal total, pela ocorrência de DECH e o hipotireoidismo (KAMI et al., 2001).

A ETS é definida quando há Síndrome do T₃ baixo (nível séricos de T₃ livre diminuído, T₃ reverso aumentado, T₄ livre normal e TSH normal) ou estado de hipotiroxinemia (nível séricos de T₃ livre diminuído e T₄ livre diminuído e TSH normal). Sua ocorrência é relatada em pacientes gravemente doentes e após SCT (VEXIAU et al. 1993, SLATTER et al., 2004), sendo mais frequente no primeiro ano pós-SCT (TOUBERT et al., 1997; BAKKER et al., 2004). Baixos níveis de T₄ ocorrem devido à diminuição da globulina ligadora de tiroxina (TBG) e tem sido relacionado

ao tratamento com corticosteróides em altas doses (VEXIAU et al., 1993). Idade mais avançada e uso de corticóides para o tratamento para DECH têm sido reconhecidos como fatores de risco para ETS (VEXIAU et al., 1993).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo. Foram selecionados os pacientes com diagnóstico de AAS idiopática submetidos ao SCT no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (STMO-HC Curitiba), atendidos no período de 1983 a 2002.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os pacientes foram incluídos no estudo após o esclarecimento detalhado das finalidades da pesquisa e após a obtenção de consentimento escrito dos responsáveis ou dos próprios pacientes, no caso dos adultos (Anexo 1 e 2).

3.1.1 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes com diagnóstico de Anemia Aplástica Severa Idiopática;
- b) Idade cronológica menor ou igual à 18 anos no momento do transplante;
- c) Ausência de tratamento quimioterápico anterior ao procedimento;
- d) Regime de condicionamento utilizando bussulfano e/ou ciclofosfamida.

3.1.2 Casuística

Foram identificados 85 pacientes vivos, com AAS que foram submetidos à SCT no período de 1983 a 2002 e que obedeciam aos critérios de inclusão. Destes, 26 pacientes tinham consultas agendadas no Ambulatório de Retorno do STMO-HC, UFPR, no período da pesquisa (janeiro a novembro de 2005), ou puderam atender a convocação feita. Pacientes de outras regiões do país não puderam atender a convocação.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Avaliação pré-transplante

Os dados como registro do paciente, sexo, data de nascimento, data do transplante, regime de condicionamento, ocorrência de GVHD crônico e necessidade de segundo SCT, foram obtidos do Banco de Dados do STMO-HC, em Curitiba.

Informações clínicas, como estatura e peso pré-SCT e complicações, foram obtidas da revisão dos prontuários do Hospital de Clínicas da UFPR, de todos os pacientes arrolados no estudo.

As drogas quimioterápicas utilizadas nos regimes de condicionamento destes pacientes foram BU na dose de 12mg/kg, dividido em 16 doses, a cada 6 horas por 4 dias e CFA na dose de 120mg/kg dividido em 2 doses diária por dois dias, para os pacientes politransfundidos (≥ 15 transfusões e menos que 50 transfusões) e CFA na dose de 50mg/kg diariamente por 4 dias (total de 200mg/kg) para pacientes pouco transfundidos (< 15 transfusões).

O tratamento suportivo seguiu o padrão do STMO-HC de Curitiba.

Todos receberam profilaxia de DECH utilizando ciclosporina A e MTX.

A forma crônica de DECH foi definida como ocorrência além de três meses pós-SCT e que necessitou de terapia imunossupressora sistêmica com ciclosporina e/ou prednisona no mínimo por seis meses.

É considerado rejeição do enxerto quando as células transplantadas não conseguem se estabelecer nos nichos medulares.

A tabela 1 contém as informações clínicas dos pacientes.

Tabela 1 – DADOS CLÍNICOS

PCTE	SEXO	IDADE AO SCT (anos)	TEMPO DIAGNÓSTICO-SCT (meses)	CONDICIONAMENTO	IDADE ATUAL (anos)	OBSERVAÇÕES
1	f	10	1	CFA	21	2º SCT
2	f	5	2	CFA	13	
3	f	10	9	CFA	23	
4	f	7	7	BU+CFA	14	
5	f	7	3	BU+CFA	17	
6	f	12	6	CFA	33	
7	f	7	2	BU+CFA	14	
8	m	16	4	CFA	25	
9	f	12	9	BU+CFA	17	
10	m	12	36	CFA	16	
11	f	16	8	BU+CFA	26	
12	m	8	2	CFA	15	2o. SCT
13	m	6	4	BU+CFA	18	
14	m	8	2	CFA	12	
15	m	6	5	BU+CFA	15	2º SCT
16	m	4	2	CFA	18	
17	m	5	3	CFA	18	REJ
18	m	7	3	BU+CFA	14	
19	m	17	9	BU+CFA	26	
20	f	17	1	CFA	25	gestante
21	m	10	3	BU+CFA	20	
22	f	9	8	CFA	22	
23	m	12	4	BU+CFA	17	DECH C
24	f	14	1	CFA	20	REJ
25	f	3	2	BU+CFA	6	2º SCT
26	m	17	2	CFA	24	REJ

Nota: Pctes: pacientes; f: feminino; m: masculino; BU: bussulfano; CFA: ciclofosfamida; SCT: transplante de medula óssea; DECH C: doença enxerto contra hospedeiro crônica; REJ: rejeição.

Quando o paciente foi submetido a um segundo transplante, os dados antropométricos utilizados foram referentes ao primeiro SCT.

3.2.2 Avaliação Clínica Atual

Na consulta para reavaliação foram realizadas medições de estatura, peso e estadiamento puberal, realizadas sempre pelo mesmo investigador.

3.2.3 Avaliação do Estadiamento Puberal

A classificação do estágio puberal em ambos os sexos foi realizada através do método de Tanner e Whitehouse (Tanner JM, Whitehouse RH, 1976). O tamanho testicular foi medido em volume, comparado com o orquidômetro de Prader (PRADER, 1966).

3.2.4 Avaliação Antropométrica

A medida da estatura foi realizada utilizando um estadiômetro fixo de parede da marca *Ayrton Corporation*® (Stadiometer mode S100, AC®, Prior Lake, Minnesota), com precisão de 0,1 cm.

O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola® (São Paulo, SP), tipo plataforma, calibrada para zero pelo investigador antes de cada pesagem, com precisão de 0,1 Kg.

As medidas de peso e estatura foram utilizadas para o cálculo dos percentis e do escore-Z. Foram utilizados como padrão de referência os dados do NCHS (National Center for Health Statistics), recomendados pela Organização Mundial de Saúde (KUCZMARSKI et al., 2002), calculada através do programa Epi-info (www.cdc.gov/epiinfo/).

O escore-Z foi obtido pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore-Z} = \frac{\text{valor encontrado} - \text{valor médio esperado da população para idade e sexo}}{\text{desvio padrão para idade e sexo}}$$

Em uma população normal, a média de escore-Z terá valor zero, os limites de intervalo de confiança de 95% seriam -2 e +2 .

Crescimento foi considerado normal quando o escore-Z da estatura ficou acima de -2 após o SCT (BAKKER et al., 2004).

3.2.5 Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal foi determinado da fórmula de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{PESO (kg)} / (\text{ESTATURA})^2(\text{m})$$

Os valores de IMC encontrados nos pacientes foram transformados em escore-Z, de acordo com as fórmulas e curvas de referência do NCHS.

3.2.6 Avaliação Radiológica

A idade óssea (IO) foi determinada através do exame de radiografia de mãos e punhos e comparada com o Atlas de GREULICH & PYLE (1959), por um mesmo investigador.

3.2.7 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR. As amostras de sangue venoso foram coletadas por meio de agulhas e seringas descartáveis, heparinizadas.

3.2.7.1 Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas

Os níveis plasmáticos de FSH foram dosados pela técnica de quimioluminescência (Immulate 2000 - FSH, Los Angeles, CA, USA), assim como os de LH, os de estradiol (Immulate - estradiol, Los Angeles, CA, USA), e os de testosterona (Immulate - total testosterone, Los Angeles, CA, USA).

Função gonadal normal foi definida pela ocorrência de desenvolvimento puberal espontâneo e níveis plasmáticos normais de gonadotrofinas; foi considerada disfunção gonadal, em homens, na presença de uma elevação dos níveis de FSH ou LH, ou a necessidade do uso de testosterona para reposição hormonal; em mulheres foi definida na presença de uma elevação dos níveis de FSH e/ou LH, ou com o uso documentado de contraceptivos orais para terapia de reposição hormonal. Os níveis de gonadotrofinas foram considerados elevados com FSH \geq 25 IU/ml, e LH \geq 20 IU/ml.

3.2.7.2 Avaliação da função tireoidiana

Os níveis plasmáticos de TSH foram medidos por radioimunoensaio (Immulate 2000 - third generation TSH, DPC, Los Angeles, CA, USA), assim como os de tiroxina livre (Immulate 2000 - T₄L, Los Angeles, CA, USA).

Os pacientes foram considerados eutireoidianos quando os níveis de T₄L dentro dos valores de referência, e os de TSH em níveis normais (TOUBERT et al., 1997); foi considerado hipotireoidismo compensado quando se observou aumento dos níveis plasmáticos de TSH e valores de T₄L normais; hipotireoidismo primário com níveis de TSH aumentados e diminuição do T₄L (KAMI et al., 2001).

3.2.8 Análise Estatística

Para a análise dos dados antropométricos foram utilizados os programas de estatística Statgraphics Plus 3.0® e Statistica®.

Para comparação entre os dados, obtidas no período pré-SCT e na reavaliação, foram realizados os testes Wilcoxon e Teste de Mann Whitney, de acordo com a natureza da distribuição, simétrica e assimétrica, respectivamente, com um poder de teste estimado em no mínimo 90%.

De acordo com a subdivisão da amostra em subgrupos de idade e forma de condicionamento foram utilizados a Anova de Kruskal-Wallis e Anova de Friedman, com um poder de teste mínimo estimado em 80% e nível mínimo de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Foram estudados 26 pacientes com diagnóstico de AAS, avaliados durante o período de janeiro a novembro de 2005, obedecendo aos critérios de inclusão pré-estabelecidos.

Quatro pacientes foram submetidos a um segundo SCT por rejeição do enxerto, três pacientes estão sendo tratados com imunossupressão e um paciente apresenta DECH crônica (tabela 1). Uma paciente estava grávida no momento da reavaliação.

4.1 Características Antropométricas

4.1.1 Avaliação Pré-Transplante

A média da idade cronológica antes do transplante foi de $10,60 \pm 4,30$ anos, variando de 3,00 a 17,00 anos, com peso em mediana de 28,65 kg, variando de 13,00 a 88,20 Kg e estatura em mediana de 133,05 cm, variando de 9,007 a 173,00 cm. Os valores em mediana do escore Z do peso e da estatura foi de 0,04, variando de -8,70 a 1,99; e de -0,79, variando de -5,33 a 1,17, respectivamente.

A tabela 2 apresenta as características antropométricas dos pacientes agrupados conforme a idade cronológica no momento do transplante em subgrupos com idade maior ou igual a 10 anos e menor de 10 anos.

Tabela 2 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS CONFORME GRUPO ETÁRIO AO SCT

		PACIENTES ≥ 10 ANOS n=13	PACIENTES < 10 ANOS n=13
Peso (escore-Z)	Média ± DP	-0,74 ± 2,56	-0,06 ± 1,07
	Mediana	-0,11	0,30
	Limites	-8,70 – 1,99	-1,93 – 1,39
p= 0,49 #			
Estatura (escore-Z)	Média ± DP	-1,19 ± 1,66	-0,66 ± 1,27
	Mediana	-0,85	-0,70
	Limites	-5,30 – 1,50	-3,30 – 1,20
p= 0,36 #			
IMC (escore-Z)	Média ± DP	- 0,11± 2,01	-0,28 ± 1,30
	Mediana	0,48	0,40
	Limites	-5,06 – 2,14	-1,75 – 2,21

Nota: DP= desvio padrão # = Teste de Mann-Whitney

Seis pacientes (3, 5, 6, 9, 22, 23) apresentavam estatura abaixo do 5º percentil no momento do transplante, o que corresponde ao escore-Z abaixo de -1,65. Uma paciente estava bastante desnutrida no momento do transplante (paciente nº 9, escore Z do peso, estatura e IMC respectivamente de -8,7, -5,3 e -5,06). Quando esta paciente foi excluída do subgrupo com idade maior ou igual a 10 anos de idade, os escores Z de peso, estatura e IMC do subgrupo passaram a $-0,12 \pm 1,19$, $-0,88 \pm 1,20$ e $0,26 \pm 1,48$, respectivamente, diminuindo a diferença com o subgrupo de crianças de menor idade.

Quando agrupados conforme o regime de condicionamento em um subgrupo que recebeu apenas CFA e um subgrupo que recebeu BU+CFA, os valores de escore-Z para peso, estatura e IMC não foram significativamente diferentes (tabela 3).

Tabela 3 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS CONFORME CONDICIONAMENTO AO SCT

		BU + CFA n=12	CFA n=14
Peso (escore-Z)	Média ± DP	-0,74 ± 2,75	-0,25 ± 1,04
	Mediana	0,04	0,07
	Limites	-8,70 – 1,99	-1,93 – 1,26
p= 0,91 #			
Estatura (escore-Z)	Média ± DP	-1,26 ± 1,63	-0,83 ± 1,25
	Mediana	-0,80	-0,70
	Limites	-5,30 – 0,8	-3,30 – 1,20
p= 0,62 #			
IMC (escore-Z)	Média ± DP	- 0,10 ± 1,89	-0,003 ± 1,51
	Mediana	0,53	0,43
	Limites	-5,06 – 2,14	-3,80 – 2,21

Nota: DP= desvio padrão # = Teste de Mann-Whitney

Novamente, com a exclusão da paciente nº 9 do grupo BU + CFA, as médias dos escores Z de peso, estatura e IMC foram de $-0,01 \pm 1,20$, $-0,89 \pm 1,07$ e $0,57 \pm 1,01$, diminuindo a diferença entre os subgrupos.

4.1.2 Avaliação Pós-Transplante

O tempo após o transplante variou de 3,00 a 21,00 anos, com média de $7,33 \pm 3,47$ anos. A média da idade cronológica no momento da reavaliação foi de $17,96 \pm 2,90$ anos, com peso, em mediana de 57,90 Kg, variando de 18,10 a 108,00 Kg e estatura de 162,74 variando de 110,00 a 181,10 cm. Os valores em mediana do escore Z do peso e da estatura foi de $-0,28$, variando de $-2,78$ a $2,41$; de $-0,40$, variando de $-2,60$ a $1,50$, respectivamente.

A tabela 4 mostra as características na reavaliação dos subgrupos classificados conforme a idade no momento do transplante (maior e igual a 10 anos e menor de 10 anos). Não houve diferença significativa entre estes subgrupos.

Tabela 4 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS NO MOMENTO DA REAVALIAÇÃO CONFORME GRUPO ETÁRIO AO SCT

		PACIENTES \geq 10 ANOS	PACIENTES $<$ 10 ANOS
		n=13	n=13
Peso (escore-Z)	Média \pm DP	$-0,36 \pm 1,43$	$-0,34 \pm 0,92$
	Mediana	-0,08	-0,71
	Limites	$-2,78 - 2,41$	$-1,89 - 1,42$
P= 0,97 #			
Estatura (escore-Z)	Média \pm DP	$-0,51 \pm 1,23$	$-0,76 \pm 0,75$
	Mediana	-0,15	-0,90
	Limites	$-2,60 - 1,50$	$-2,20 - 0,60$
P= 0,52 #			
IMC (escore-Z)	Média \pm DP	$-0,10 \pm 1,44$	$-0,02 \pm 0,85$
	Mediana	0,37	-0,37
	Limites	$-2,81 - 2,16$	$-1,54 - 1,63$
P= 0,85 #			

Nota: DP= desvio padrão # = Teste de Mann-Whitney

4.1.3 Comparação entre os Períodos Pré-Transplante e Reavaliação

No gráfico 1 observa-se a variação do escore Z de peso pré-SCT e na reavaliação, de todo o grupo, que não apresentou diferença estatisticamente significativa. O mesmo se observa em relação à variação do escore Z da estatura, conforme se pode verificar no gráfico 2.

Gráfico 1 – VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO

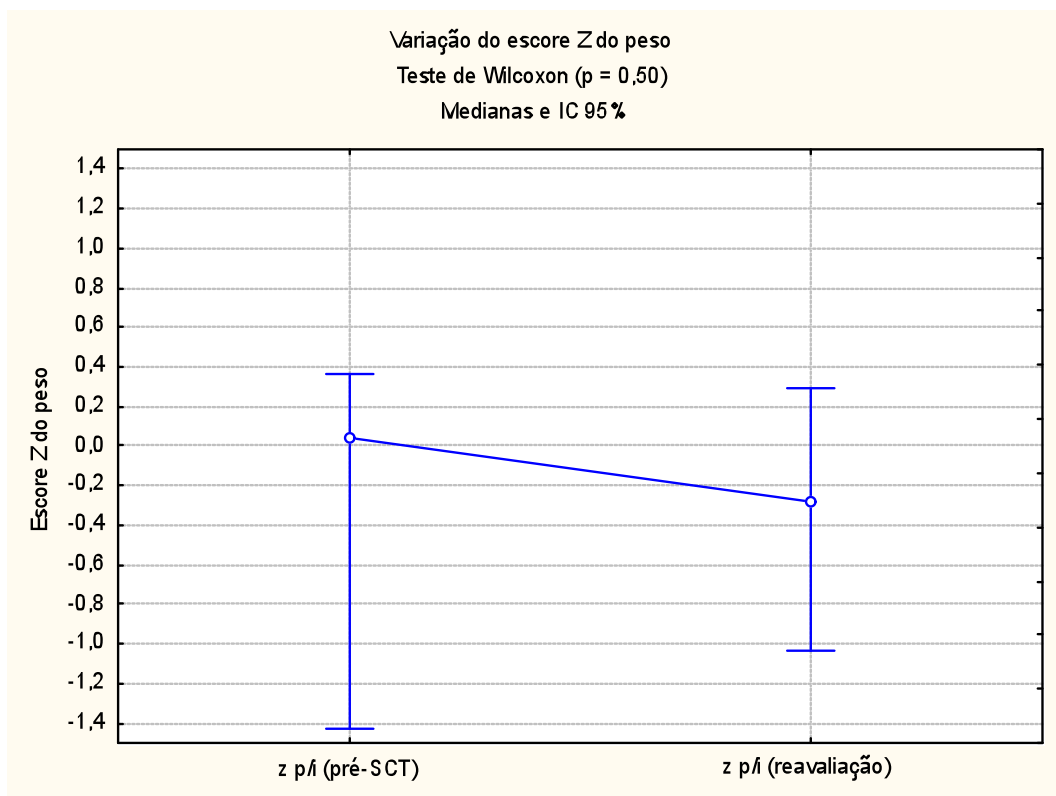
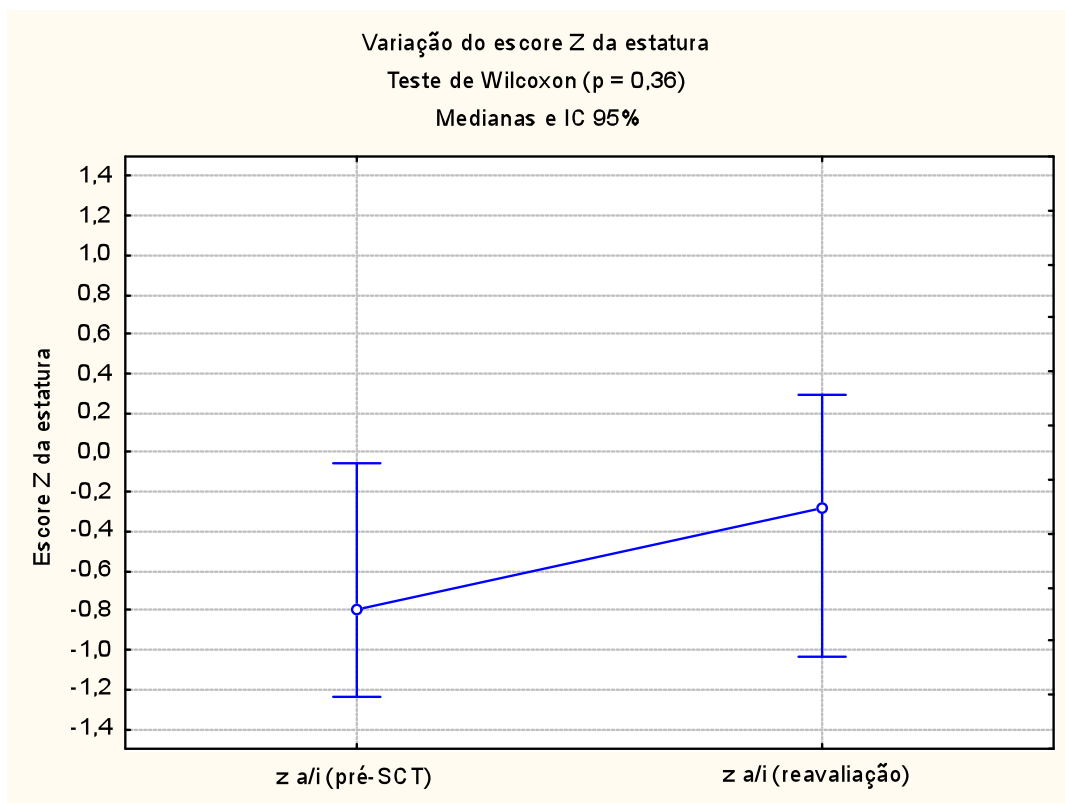


Gráfico 2 – VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA



A tabela 5 contém os dados relativos à variação do escore Z do peso dos pacientes subdivididos conforme sua faixa etária no momento do transplante, onde não se observa diferença significativa.

Tabela 5 – VARIAÇÃO DO ESCORE Z DO PESO CONFORME FAIXA ETÁRIA AO SCT

	PRÉ-SCT	REAVALIAÇÃO	p (a)
< 10 anos	0,18 (-1,93 – 1,39)	-0,78 (-1,89 – 1,10)	0,24
≥ 10 anos	-0,11 (-8,70 – 1,99)	0,08 (-2,78 – 2,41)	0,28
p (b)	0,66	0,44	0,31*

Nota: (a) Anova de Friedman (b) Anova de Kruskal-Wallis * Anova de Kruskal-Wallis

A tabela 6 contém os dados relativos à variação do escore Z de estatura dos pacientes subdivididos conforme sua faixa etária no momento do transplante.

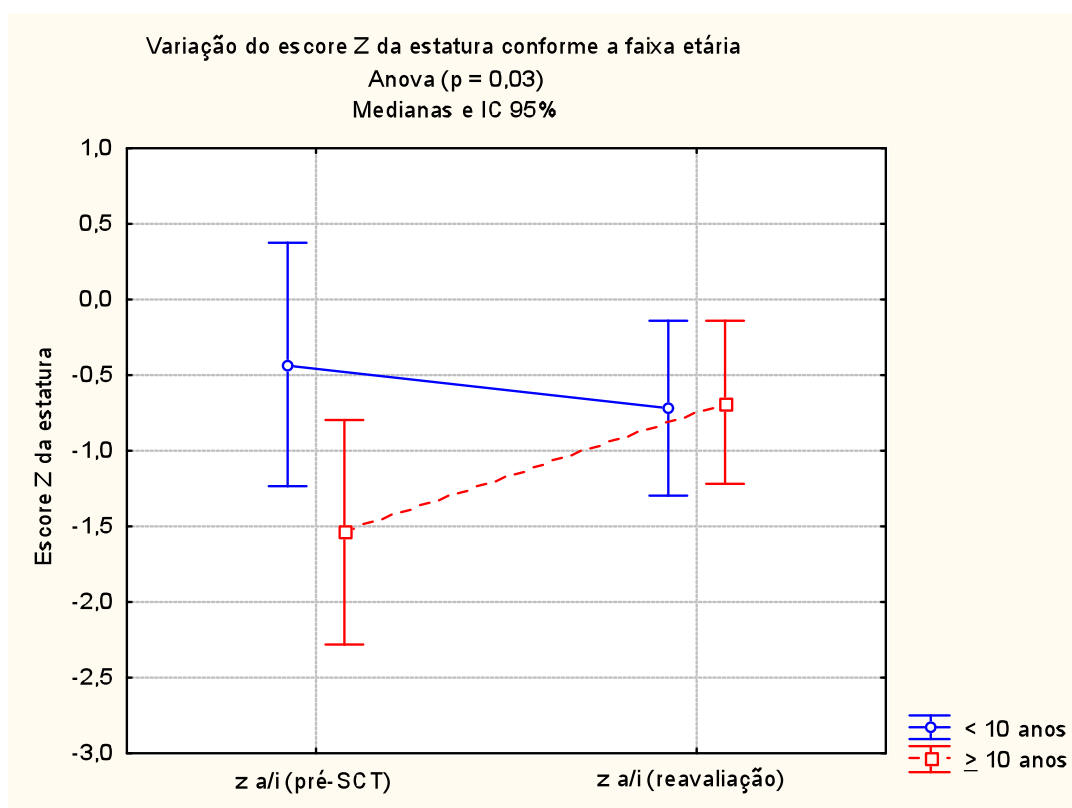
Tabela 6 – VARIACÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA CONFORME FAIXA ETÁRIA AO SCT

	PRÉ-SCT	REAVALIAÇÃO	p (a)
< 10 anos	-0,61 (-2,43 – 1,17)	-0,90 (-2,20 – 0,63)	0,08
≥ 10 anos	-0,99 (-5,33 – 0,24)	-0,19 (-2,59 – 0,50)	0,01
p (b)	0,08	0,69	0,04*

Nota: (a) Anova de Friedman (b) Anova de Kruskal-Wallis * Anova de Kruskal-Wallis

Em relação ao escore Z de estatura observa-se comportamento diferente entre os grupos, enquanto as crianças menores de 10 anos tendem a ter diminuição do escore Z de estatura após o transplante, as maiores de 10 anos tendem a ter elevação destes valores (gráfico 3).

Gráfico 3 – VARIACÃO DO ESCORE Z DE ESTATURA CONFORME FAIXA ETÁRIA



A paciente no. 9 apresentou recuperação do crescimento, com escore Z da estatura passando de $-5,33$ para $0,44$, escore Z do peso de $-8,70$ para $0,63$ e do IMC de $-5,06$ para $0,45$.

As tabelas 7 e 8 contém dados relativos à variação dos dados antropométricos dos pacientes antes e após o transplante, agrupados quanto ao regime de condicionamento. Não se observa diferença significativa do escore Z do peso e da estatura pré-SCT e no momento da reavaliação, em nenhum dos grupos.

Tabela 7 – COMPARAÇÃO DE ESCORE Z DO PESO CONFORME CONDICIONAMENTO

	PRÉ-SCT	REAVALIAÇÃO	p (a)
CFA	0,07 (-1,93 – 1,26)	-0,17 (-2,78 - 1,42)	0,28
CFA+BU	0,04 (-8,70 – 1,99)	-0,51 (-1,89 – 2,41)	0,24
p (b)	0,89	0,79	0,54*

Nota: (a) Anova de Friedman (b) Anova de Kruskal-Wallis * Anova de Kruskal-Wallis

Tabela 8 – COMPARAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA CONFORME CONDICIONAMENTO

	PRÉ-SCT	REAVALIAÇÃO	p (a)
CFA	-0,69 (-3,31 – 1,17)	-0,13 (-2,59 – 0,50)	0,10
CFA+BU	-0,79 (-5,33 – 0,81)	-0,90 (-2,55 – 0,63)	0,56
p (b)	0,89	0,79	0,89*

Nota: (a) Anova de Friedman (b) Anova de Kruskal-Wallis * Anova de Kruskal-Wallis

4.1.4 Idade Óssea

Nove pacientes com idade cronológica menor do que 18 anos concordaram em fazer a radiografia de mãos e punhos para avaliar a idade óssea no momento da reavaliação (tabela 9).

Tabela 9 – VALORES IDADE ÓSSEA DE 9 PACIENTES COM IDADE CRONOLÓGICA INFERIOR A 18 ANOS

PACIENTE	SEXO	IDADE AO SCT	IDADE ATUAL	IDADE ÓSSEA (Anos)
2	F	5	13	18
7	F	7	14	15
12	M	8 / 10	15	16
14	M	8	12	16
15	M	6 / 9	15	16
16	M	4	18	19
17	M	5	18	19
18	M	7	14	15,5
23	M	12	17	18

Destes, 3 pacientes (2, 14 e 18) apresentavam idade óssea 1 ano ou mais acima da idade cronológica, ficando acima da variação normal esperada para o método (GREULICH e PYLE, 1959). A paciente nº 2 está atualmente com 164,3 cm, considerada estatura final e dentro da média esperada para a população. O paciente nº 14 está com 163 cm e idade óssea de 16 anos o que leva a uma previsão de estatura final pelo método de Bayley-Pinneau (BAYLEY e PINNEAU, 1952) de 164 cm, abaixo da média da população. O paciente nº 18 também está com 163 cm de estatura e idade óssea de 15,5 anos, o que leva a uma previsão de estatura adulta de 167,8 cm. Não foi possível obter as estaturas dos pais destes pacientes para verificar se as previsões de estatura estão adequadas para o potencial genético.

4.2 FUNÇÃO TIREOIDIANA

Vinte e cinco pacientes fizeram os exames laboratoriais solicitados. Na tabela 10 estão apresentados os resultados individuais. Três pacientes apresentaram níveis plasmáticos de TSH superiores ao valor máximo de referência do com níveis de T₄L normais (pacientes 16, 23 e 25), caracterizando hipotireoidismo compensado, totalizando 12% da população estudada. Estes pacientes foram encaminhados para avaliação posterior com dosagens de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina e realização de ecografia da glândula tireóide.

Tabela 10 – RESULTADOS LABORATORIAIS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

PACIENTE	T ₄ L	TSH	IDADE AO SCT	IDADE ATUAL	CONDICIONAMENTO
1	1,21	1,17	10 / 20	21	CFA / BU+CFA
2	1,39	1,14	5	13	CFA
3	1,54	0,69	10	23	CFA
4	1,35	1,54	7	14	BUS+CFA
5	2,32	3,04	7	17	BUS+CFA
6	1,60	1,43	12	33	CFA
7	1,35	1,48	7	14	BUS+CFA
8	1,42	0,94	16	25	CFA
9	1,28	0,97	12	17	BUS+CFA
10	1,51	1,07	12	16	CFA
11	1,29	2,24	16	26	BUS+CFA
12	— *	3,44	8 / 10	15	CFA / BU+CFA
13	1,33	1,82	6	18	BUS+CFA
14	1,45	2,51	8	12	CFA
15	1,37	0,92	6 / 9	15	BUS+CFA / ATG+CFA
16	1,33	4,33	4	18	CFA
17	1,07	1,66	5	18	CFA
18	1,42	1,43	7	14	BUS+CFA
19	1,70	0,51	17	26	BUS+CFA
21	1,30	0,90	10	20	BUS+CFA
22	1,44	0,71	9	22	CFA
23	1,18	5,01	12	17	BUS+CFA
24	1,50	0,63	14	20	CFA
25	1,02	9,47	3 / 6	6	BUS+CFA / Timo + CFA
26	1,40	1,48	17	24	CFA

Nota: valores normais: T₄L: 0,8 – 1,9 ng/dl TSH: 0,4 – 4,0 µUI/ml * o paciente no. 12 dosou T₄ = 10,3 ng/dl

4.3 FUNÇÃO REPRODUTORA

Treze pacientes do sexo masculino foram avaliados quanto ao desenvolvimento puberal; destes, um paciente não concordou em realizar os testes laboratoriais. O espermograma não foi realizado por dificuldades metodológicas. Na tabela 11 estão apresentados os resultados individuais.

Todos os pacientes apresentaram valores hormonais condizentes com a idade cronológica e avaliação clínica. Quatro pacientes tinham volume testicular diminuído se comparado aos valores de LH, FSH e IO.

Tabela 11 - RESULTADOS LABORATORIAIS DA FUNÇÃO REPRODUTIVA DOS PACIENTES DO SEXO MASCULINO

PACIENTE	IDADE AO SCT	IDADE ATUAL	LH	FSH	TESTOSTERONA	VOLUME TESTICULAR	IDADE ÓSSEA	PÊLOS
8	16	25	3,75	7,4	450	25	-	5
10	12	16	4,81	4,24	568	14	-	4
12	8	15	6,09	18,8	426	10	16	5
13	6	18	5,35	4,22	463	25	-	5
14	8	12	1,96	2,08	569	20	16	4
15	6	15	7,55	18,8	521	15	16	4
16	4	18	9,38	10,8	418	15	19	5
17	5	18	7,81	1,76	654	25	19	5
18	7	14	1,45	8,36	227	12	15,5	3
19	17	26	4,73	2,47	442	25	19	5
21	10	20	4,95	3,95	413	25	19	5
23	12	17	5,65	10,50	415	12	18	4
26	17	24	-	-	-	20	-	5

Nota: valores normais sexo masculino LH: 0,8 – 7,6 mUI/ml FSH: 0,7 – 11,1 mUI/ml T: 270-1734 ng/dl

Treze pacientes do sexo feminino foram avaliados quanto a seu desenvolvimento puberal e fertilidade (tabela 12). As pacientes 4 e 9 utilizavam reposição hormonal iniciado devido a amenorréia primaria. Não foram encontrados os exames laboratoriais realizados antes do início da medicação. Duas pacientes

tiveram filhos após SCT (6 e 20), estando a paciente 20 gestante no momento da pesquisa; em posterior contato telefônico a paciente relatou que seu filho nasceu saudável. A paciente 7 apresentou pequeno desenvolvimento de volume de mamas e quantidade de pêlos, porém já apresentou menarca. A paciente 1 encontra-se em amenorréia desde o 2º SCT (no 1º. SCT foi condicionada com CFA e no 2º. SCT com BU+CFA), com níveis de gonadotrofinas aumentados, caracterizando o quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. A paciente 25 encontra-se em fase pré-púbere conforme sua idade cronológica. Após esta avaliação, todas as pacientes que apresentaram alterações foram encaminhadas para avaliação.

Tabela 12 – RESULTADOS LABORATORIAIS DA FUNÇÃO REPRODUTIVA DOS PACIENTES DO SEXO FEMININO

PACIENTE	IDADE AO SCT	IDADE ATUAL	LH	FSH	ESTRADIOL	MAMAS	PÊLOS	MENARCA
1	10	21	88,40	170,00	16,2	3	adulto	15
2	5	13	8,02	8,35	35,6			12
3	10	23	4,42	6,06	75,7			13
4	7	14	cicloprimogina			3	5	14
5	7	17	6,13	3,53	36,7			12
6	12	33	2 filhos			5	5	14
7	7	14	4,31	7,91	15	2	2	14
9	12	17	cicloprimogina			4	5	12
11	16	26	11,70	13,10	63,2	5	5	Sim
20	17	25	Grávida					
22	9	22	7,05	7,96	109	5	5	Sim
24	14	20	4,22	3,25	132	5	5	14
25	3	6	< 0,10	2,05	< 20,00	1	1	Não

Nota: valores normais sexo feminino LH: 0,1-77 mUI/ml FSH: 1,2-21 mUI/ml E2: 27-246 mUI/ml

5 Discussão

Na AAS, o indivíduo, ao expor-se a um agente tóxico, tem desencadeado o processo de agressão a medula óssea. Esse processo pode ocorrer por mecanismos diversos (reação de hipersensibilidade-idiossincrasia, mecanismo auto-imune, toxicidade dose-dependente). Apesar de o intervalo médio entre a exposição aos agentes tóxicos e o início da doença ser pouco conhecido, esse tempo parece depender do tipo de agente (MALUF, 2001).

O SCT é empregado em pacientes com anemia aplástica grave. O número de transfusões prévias ao SCT e o intervalo entre o diagnóstico e o procedimento são fatores que interferem nos resultados. Pacientes submetidos a menos de 15 transfusões e cuja doença tem duração inferior a dois meses têm os melhores resultados, alcançando a cura definitiva em mais de 90% dos casos (PASQUINI e BITTENCOURT, 2001). No grupo estudado, esse tempo variou de um mês a 9 meses, exceto no paciente no. 10 que submeteu-se ao SCT 36 meses após o diagnóstico.

Uma diminuição do crescimento linear resulta em um adulto com estatura mais baixa, fato que ocorre freqüentemente em crianças sobreviventes de câncer, particularmente naquelas tratadas em idades mais jovens (SKLAR, 2004; COHEN et al., 1999; RANKE, 2005).

Algumas evidências sugerem que a doença de base, como por exemplo a LLA (WINGARD et al., 1992), tem influência no padrão de crescimento, uma vez que as crianças apresentam períodos de doença grave e são submetidas a tratamentos tóxicos. Cohen et al., em um estudo multicêntrico, observaram que o crescimento dos pacientes com AAS foi significativamente melhor que os grupos com LLA e LMA (COHEN et al., 1999). Já Giorgiani et al., que analisaram crianças com leucemia e doenças hematológicas não malignas, não demonstraram influência da doença de base no crescimento (GIORGIANI et al., 1995).

O déficit de crescimento tem sido descrito como uma complicação comum em crianças tratadas por doenças hematológicas que receberam radioterapia corporal total, como parte do condicionamento para o SCT (HOVI, SAARINEN, SIMES, 1991). A irradiação da área hipotálamo-hipofisária resulta em uma diminuição da secreção

de GH, e conseqüentemente diminuição da taxa de crescimento. Recentemente, tem sido descrito também dano na cartilagem de crescimento pela ação da irradiação (RANKE, 2005), Thomas et al. mostraram que crianças que receberam radioterapia corporal total apresentaram um crescimento segmentar desproporcional, mais comprometido na coluna, provavelmente devido ao maior número de epífises atingidas (THOMAS, et al., 1981; GIORGIANI et al., 1995). Os pacientes mais atingidos são aqueles que, além de submeter-se a radioterapia corporal total como condicionamento, receberam irradiação craniana profilática, sugerindo que a dose total de irradiação é o maior determinante da velocidade e da gravidade do dano hipofisário (SHANKAR et al., 1996). Por este motivo, cada vez mais, tem sido usados o condicionamento com bussulfano e ciclofosfamida.

Neste estudo foram analisadas a estatura, peso e IMC dos pacientes no momento do transplante e no momento da reavaliação. Também, subdivididos a população do estudo conforme o condicionamento utilizado e conforme a idade no momento do transplante, observa-se que 6 pacientes apresentavam estatura abaixo do 5^o percentil no momento do transplante enquanto os demais pacientes apresentavam-se entre os percentis 5 e 90; estando uma paciente bastante desnutrida. Ao comparar os dados do transplante com aqueles coletados na reavaliação, observa-se que a maioria dos pacientes manteve-se no mesmo percentil de estatura, com discreta melhora do escore Z de estatura após o transplante, provavelmente pela recuperação antropométrica da paciente desnutrida. O mesmo aconteceu com peso e IMC. Mas a análise estatística não evidenciou diferença significativa quanto ao crescimento em nenhum dos subgrupos. Cohen et al., em estudo multicêntrico, analisaram a estatura final de pacientes submetidos a SCT por diversas doenças hematológicas. Foram 181 pacientes estudados com diagnóstico de leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, síndrome mielodisplásica, linfoma não-Hodgkin e AAS. Destes, 10 pacientes foram condicionados com BU+CFA, e também não demonstraram déficit de crescimento. No entanto, foi um grupo pequeno e heterogêneo e os autores concluíram que não era uma amostra significativa para qualquer afirmação (COHEN et al., 1999). Bakker et al. estudaram uma população de pacientes com doenças hematológicas, erros inatos do metabolismo, imunodeficiências e AAS, condicionada com BU+CFA, sem história prévia de radioterapia por um período de 2 anos. A avaliação da estatura

final foi o objetivo do estudo e comparada com o alvo familiar; os autores não observaram mudanças significativas na estatura quando expressa em desvio padrão, mas observaram crescimento e secreção de GH prejudicados em 35% dos pacientes que não apresentavam fatores limitantes do crescimento como malnutrição, DECH crônico, uso de esteróides, desordens da puberdade, hipotireoidismo, falência renal ou doenças gastrointestinais. Os autores creditaram estes achados ao fato de haverem não apenas avaliado o desvio padrão da estatura, mas também terem feito uma avaliação de cada paciente comparada com o padrão familiar. Isto porque os autores tentaram evitar o efeito de estudo em grupo, onde o déficit de um indivíduo pode ser compensado pela recuperação do crescimento de outro. (BAKKER et al., 2004)

Neste estudo, as crianças foram comparadas com o padrão do NCHS, evidenciando ausência de perda da estatura pelo escore Z que se manteve em -1 , semelhante à população em geral (MUELLER et al., 1997).

Existem poucos estudos sobre o crescimento de pacientes condicionados apenas com ciclofosfamida. Cohen, em seu estudo, descreve a comparação da estatura final dos pacientes com AAS, subdivididos em um grupo condicionado com CFA e outro com CFA+radioterapia, e mostrou dois padrões distintos de crescimento, onde o grupo que recebeu irradiação demonstrou déficit na estatura final (COHEN et al., 1999). Borgstrom e Sanders também descrevem em seus estudos, não haver alteração do crescimento quando os pacientes são apenas condicionados com ciclofosfamida (BORGSTORM e BOLME, 1988; SANDERS et al., 1988). Alguns trabalhos experimentais estudaram os efeitos da ciclofosfamida no crescimento. Wang e Shih relataram uma diminuição significativa da espessura e da celularidade da cartilagem dos côndilos mandibulares de ratos Sprague-Dawley (WANG e SHIH³, 1986 – citado em ZILBERMAN et al., 2002); Abd-el-Rehim et al. demonstraram alterações morfológicas significativas e fechamento prematuro da cartilagem de crescimento de ratos devido ao uso de ciclofosfamida (ABD-EL-REHIM⁴, 1980 – citado em ZILBERMAN et al., 2002). Zilberman et al. observaram

³ WANG, T. M.; SHIH, C. Study of histomorphometric changes of the mandibular condyles in neonatal and juvenile rats after administration of cyclophosphamide. *Acta Anat*, v. 127, p. 93-9, 1986.

⁴ ABD-EL-REHIM, M.. et al. Effect of endoxan (cyclophosphamide) on post-natal growth of long bones in the white mouse. *Acta Anat*, v. 107, p. 384-8, 1980.

que houve redução histomorfométrica em todas as zonas epifisárias, acompanhada pela evidência morfológica de alteração da diferenciação celular e evidência macroscópica de retardo do crescimento longitudinal. No entanto, não observaram fechamento prematuro das cartilagens de crescimento (ZILBERMAN et al., 2002; OKUNIEFF et al., 1999). Neste trabalho, se analisar a idade óssea e a estatura atual, observa-se 2 pacientes condicionados apenas com CFA que apresentaram fechamento precoce da cartilagem de crescimento, fazendo pensar na influência desta droga sobre o amadurecimento da cartilagem de crescimento. Apesar destes pacientes não apresentarem estatura comprometida no momento, é provável que a estatura final fique abaixo do esperado para o padrão genético.

O comprometimento gonadal é um efeito bem conhecido dos agentes alquilantes como o bussulfano e a ciclofosfamida (AFIFY et al., 2000), por serem agentes mutagênicos com potencial de injúria no cromossomo das células germinativas (Sanders, 1996). O efeito sobre a função gonadal após o uso isolado da ciclofosfamida na dose de transplante (120-200mg/kg) ainda não está totalmente esclarecido, uma vez que algumas crianças que receberam ciclofosfamida para tratamento de AAS ou doenças hematológicas malignas apresentaram puberdade e gonadotrofinas séricas normais (THIBAUD et al., 1998). Sanders e colaboradores estudaram 24 meninas e 27 meninos, pré-púberes, que receberam CFA na dose de 200mg/Kg para condicionamento de AAS, e não apresentaram alteração da função gonadal (SANDERS, 1999).

O risco de falência gonadal em pacientes condicionados com bussulfano é dose dependente e a idade no momento do transplante é um importante fator em meninas (BAKKER et al., 2004; HARRIS et al., 2001). Bakker et al. observaram, em seu estudo, que não houve alteração da função gonadal nos pacientes condicionados com dose de 8mg/Kg de BU, em contraste com aqueles condicionados com altas doses de BU e de CFA, onde a recuperação da função gonadal, apesar de rara, foi observada em ambos os sexos (BAKKER et al., 2004).

A melhor forma de avaliar a função gonadal é a fertilidade. Sanders avaliou as gestações de pacientes que receberam altas doses de ciclofosfamida isolada ou acompanhada de bussulfano ou TBI, como condicionamento para AAS ou malignidades hematológicas. Observou que mulheres tratadas com altas doses de

alquilantes, com ou sem TBI, têm incidência aumentada de trabalho de parto prematuro e bebês de baixo peso ao nascer (SANDERS, 1996). Crianças nascidas de pacientes que recuperaram a função gonadal e fertilidade podem ter um risco aumentado de desenvolver doenças genéticas e anomalias congênitas. Sanders observou anomalias congênitas mínimas em 4,5% (6/44) de filhos de mulheres condicionadas com CFA e em 11,8% (6/51) de filhos de parceiras de homens condicionados com CFA. A frequência de anomalias congênitas mínimas identificadas ao nascimento, na população geral, é de 3,8% a 14,7% (Sanders, 1996). Na amostra estudada, duas pacientes tiveram filhos após o transplante, gestações sem intercorrências e crianças aparentemente saudáveis.

Como a maioria das pacientes avaliadas não estava em idade para considerar gestação, medidas indiretas de disfunção gonadal foram utilizadas, ou seja, a presença de gonadotrofinas alteradas. Duas pacientes apresentaram necessidade de reposição hormonal por amenorréia e uma paciente foi diagnosticada com hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo encaminhada para tratamento, perfazendo 11,4% da população feminina estudada. Em uma paciente foi observado atraso puberal. As quatro pacientes foram condicionadas com BU+CFA, (a paciente no.1 recebeu BU+CFA no 2º. SCT).

A medida de estradiol foi aleatória, em relação a fase do ciclo menstrual, e este fato pode explicar que em 2 pacientes os valores plasmáticos mais baixos podem estar relacionados ao início da fase folicular ou ao final da fase luteínica.

Nesta amostra os meninos entraram na puberdade espontaneamente, não apresentando alterações hormonais ou de volume testicular. Entretanto os pacientes 12, 15, 16 e 23 apresentaram uma discrepância entre os valores de testosterona e volume testicular. Só numa revisão futura será possível confirmar que os mesmos são normais.

Hipotireoidismo é uma complicação freqüente em pacientes de transplantes que utilizam radioterapia corporal total como condicionamento. O hipotireoidismo primário geralmente resulta do dano direto da glândula pela irradiação (SKLAR, 2004). Sua freqüência aumenta em 40% quando comparado à população geral e parece aumentar com o tempo de acompanhamento pós-transplante (KAMI et al., 2001). As alterações mais comuns após condicionamento livre de radioterapia são ETS – diagnosticada em 48% dos pacientes, seguida de hipotireoidismo

compensado. A ETS é mais freqüentemente detectada nos primeiros 3 meses a 1 ano pós-transplante e freqüentemente está relacionada a outras complicações, incluindo DECH (BAKKER et al., 2004).

A incidência de hipotireoidismo compensado em nosso estudo foi de 11,5%, o que coincide com os valores de 10 a 15%, descritos em estudos de pacientes que receberam condicionamento livre de irradiação (AFIFY et al., 2000; SLATER et al., 2004). No estudo realizado por Afify et al., 14% dos pacientes desenvolveram hipotireoidismo (AFIFY et al., 2000). Slatter et al. avaliaram a função tireoidiana de 83 crianças com imunodeficiência, submetidos a transplante de medula óssea com condicionamento livre de radioterapia. A incidência de hipotireoidismo foi 10,8% (9/83); com 2 grupos de pacientes: 78% com elevação do TSH e níveis normais de tiroxina, e um pequeno grupo com hipotireoidismo clínico (SLATTER et al., 2004).

Bakker et al. relataram que 19% dos pacientes estudados desenvolveram hipotireoidismo compensado; e creditaram a incidência superior à literatura devido à mediana de idade de seus pacientes (5,1 anos), porque a glândula é mais vulnerável em crianças com menor idade (BAKKER et al., 2004).

Nesta amostra, um dos pacientes que desenvolveu hipotireoidismo compensado está em tratamento para DECH crônica com prednisona e ciclosporina. Kami et al. correlacionaram DECH agudo e hipotireoidismo pós-SCT, os autores identificaram 8 pacientes (14%) com hipertireoidismo mediado por anticorpos, 7 dos quais evoluíram para hipotireoidismo compensado (KAMI et al., 2001).

Apesar do hipotireoidismo poder ser transitório, (BOULAD, 1995 e SKLAR, 2004, Toubert defende que o hipotireoidismo compensado, persistente por mais de 12 meses deve ser tratado, principalmente em crianças onde o hipotireoidismo pode acarretar déficit do crescimento e atraso puberal (TOUBERT et al., 1997).

6 CONCLUSÕES

Observamos neste trabalho que a maioria dos pacientes submetidos a SCT por AAS não apresentou alterações no crescimento e desenvolvimento.

- Não houve alteração significativa do desenvolvimento pômulo estatural dos pacientes; no entanto, os pacientes com idade inferior a 10 anos ao SCT tenderam a ter uma diminuição do crescimento e dois pacientes condicionados com CFA isolada apresentaram fechamento precoce da cartilagem de crescimento;
- Não houve alteração da função reprodutora (eixo hipotálamo-hipófise-gônadas), embora o acompanhamento a longo prazo seja recomendado;
- Não houve alteração expressiva do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, no entanto, hipotireoidismo subclínico pode ocorrer nestes pacientes, e que devem ser monitorados.

Sugerimos a utilização de um protocolo de acompanhamento endocrinológico para todos os pacientes submetidos ao SCT, que incluam estatura dos pais, radiografia de mãos e punhos seriadas, controle laboratorial seriado e controle com densitometria óssea, para o reconhecimento precoce e tratamento das complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS

AFIFY, Z. et al. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplantation**, v.25, p.1087-92, 2000.

BACIGUALUPO, A. et al. Bone Marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA) in Europe: A report of the EBMT-SAA Working Party. **Bone Marrow Transplantation**, v.3, p. 44-45, 1988.

BAKKER, B. et al. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, p.1049-1056, 2004.

BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with Greulich – Pyle hand standard. **Journal of Pediatrics**, v.40, p. 423, 1952.

BENSINGER, W.; Buckner, D. Preparative Regimens. In: THOMAS, E. D.; BLUME, K.G.; FORMAN, S.J. (eds.). **Hematopoietic Cell Transplantation**. Blackwell Science Inc.: Malden, MA, p.123-134, 1999.

BOGUSZEWSKI, M. C. S. Como nossos filhos crescem: perguntas e respostas sobre o crescimento das crianças. Editora Campus Ltda: Rio de Janeiro, RJ, 2002.

BORGSTORM, B.; BOLME, P. Growth and growth hormone in children after bone marrow transplantation. **Hormone Research**, v.30, p. 98-100, 1988.

BUCHANAN, J. D.; FAIRLEY, K. F.; BARRIE, J.U. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. **Lancet**, ii, p. 156-157, 1975.

COHEN A. et al. Pubertal development and fertility in children after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.8, s.1, p.16-20, 1991.

_____. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: A study by the working party for late effects – EBMT. **Blood**, v.93, n.12, p.4109-15, 1999.

COPELAN, E. A.; DEEG, J. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. **Blood**, v. 80, p. 1648-58, 1992.

COUTO-SILVA A.C. et al. Changes in height, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.26, p.1087-1092, 2000.

_____. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. **Bone Marrow Transplantation**, v.28, p.67-75, 2001

DE SANCTIS, V. et al. Gonadal function after allogenic bone marrow transplantation for thalassaemia. **Archives of Disease in Childhood**, v.66, p. 517-520, 1991.

DOROSHOW, J. Pharmacological Basis for High Dose Chemotherapy. In: THOMAS, E. D.; BLUME, K.G.; FORMAN, S.J. (eds.). **Hematopoietic Cell Transplantation**. Blackwell Science Inc.: Malden, MA, p.103-122, 1999.

FRISK, P. et al. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, p.1205-210, 2004.

GIORGIANI, G. et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. **Blood**, v.86, n.2, p. 825-31, 1995.

GRIGG, A. P. et al. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120mg/kg). **Bone Marrow Transplantation**, v.26, p.1089-95, 2000.

GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. Palo Alto, Ca: Stanford University Press, 1959.

GROCHOW, B. et al. Busulfan disposition in children. **Blood**, v.75, n.8, p.1723-1727, 1990.

HARRIS, E. et al. Gynaecomastia with hypergonadotrophic hypogonadism and Leydig cell insufficiency in recipients of high-dose chemotherapy or chemoradiotherapy. **Bone Marrow Transplantation**, v.28, p.1131-1144, 2001.

HASSAN, M. et al. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in relation to age and chronopharmacology. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v.28, p.130-4, 1991.

HEIMPEL, H. et al. Gonadal function after bone marrow transplantation in adult male and female patients. **Bone Marrow Transplantation**, v.8, n.1, p.21-24, 1991.

HOVI, L.; SAARINEM, U. M.; SIMES, M. A. Growth failure in children after total body irradiation preparative for bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.8, s.1, p. 10-13, 1991.

KAMI, M. et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. **Transplantation**, v.71, p. 406-411, 2001.

KAUPPILA, M. et al. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. **Bone Marrow Transplantation**, v.22, p.331-337, 1998.

KUCZMARSKI, R. J. et al. 2000 CDC Growth charts for the United States: methods and development. **Vital Health Statistics**, n.11, v.246, p.1-190, 2002.

LEGAULT, L.; BONY, Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. **Pediatrics Transplantation**, v.3, p.60-66, 1999.

LIMA, S. M. R. R. Ciclo menstrual normal. *In*: Monte O, Longui CA, Calliari LEP. **Endocrinologia para o pediatra**. 2^o. ed. São Paulo: Editora Atheneu, p.177-183, 1998.

LOPES, L. F.; CAMARGO, B.; BIANCHI, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Revista da Associação Médica do Brasil**, v.46, n.3, p.277-84, 2000.

MALUF, E. M. C. P. **Epidemiologia da Anemia Aplástica Adquirida Severa – Um estudo caso-controle realizado no Brasil**. Curitiba: Ed. Do Autor, 2001. 212p.

MANENTI, F. et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation for thalassemia major. **Progress in Clinical and Biological Research**, v.309, p.273-80, 1989.

MERTENS, A. C. et al. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.22, p.345-350, 1998.

MUELLER, R. M.; SILVA, C.; LACERDA FILHO, L ; CAT, I.; SANDRINI NETO, R. Causes of Short Stature in Childhood in a Free Public Referral Service in a Developing Country. **Hormone Research**, v. 48, n. 2, p. 77-77, 1997.

NESPOLI, L. et al. Busulfan as part of conditioning regimen for bone marrow transplantation in children. **Bone Marrow Transplantation**, v.8, s.1, p.30-2, 1991.

OKUNIEFF, P. et al. Circulating basic fibroblast growth factor declines during CY/TBI bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v.23, p. 1117-1121, 1999.

PASQUINI, R.; BITENCOURT, M. A. Anemia Aplástica. *In*: Zago M. A., FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia – Fundamentos e Prática**. 1.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. p.151-162.

PRADER, A. Testicular size: assessment and clinical importance. **Triangle**, v.7, p.240-243, 1966.

RANKE, M. B. et al. Approaches to the evaluation of growth and growth disorders in children after bone marrow transplantation (BMT). **Bone Marrow Transplantation**, v.8, s.1, p.6-9, 1991.

_____. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children - growth and hormones. **Bone Marrow**, v.35, s77-81, 2005.

REITER, E. et al. Excellent long-term survival after allogeneic marrow transplantation in patients with severe aplastic anemia. **Bone Marrow Transplantation**, v.19, p.1191-1196, 1997.

SANDERS, J. et al. Growth and development in children after bone marrow transplantation. **Hormone Research**, v. 30, p.92-7, 1988.

SANDERS, J. E. Endocrine problems in children after bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Bone Marrow Transplantation**, v.8, n.1, p.2-4, 1991.

_____. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. **Blood**, v.87, n.7 (April1), p. 3045-3052, 1996.

_____. Growth and development after hematopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds.). **Hematopoietic Cell Transplantation**. Blackwell Science Inc.: Malden, MA, p.929-943, 1999.

SCHIMMER, A. D. et al. Male sexual function after autologous blood or marrow transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplant**, v. 7, n.5, p.279-83, 2001.

SHALET, S. M.; BRENNAN, B. M. D. Review: Endocrine late effects after bone marrow transplant. **British Journal of Haematology**, v.118, p. 58-66, 2002.

SHANKAR, S. M. et al. Growth in children undergoing bone marrow transplantation after busulfan and cyclophosphamide conditioning. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**, v.18, n.4, p.362-66, 1996.

SKLAR, C. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic disease in childhood. **Growth Genetics & Hormones**, v.17, n.3, p. 37-52, 2004.

SLATTER, M. A. et al. Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation conditioning. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, p.949-953, 2004.

TANNER, J. M. & WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. **Arch Dis Child**, v.51, p.170-179, 1976.

TAUCHMANOVÀ, L. et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. **Cancer**, v.95, n.5, p.1076-1084, 2002.

TEINTURIER, C. et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. **Bone Marrow Transplantation**, v.22, p.989-994, 1998.

THIBAUD, E. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. **Bone Marrow Transplantation**, v.21, p.287-290, 1998.

TOUBERT, M. E. et al. Short and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. **British Journal of Haematology**, v.98, p. 453-457, 1997.

VEXIAU, P. et al. The euthyroid sick syndrome: incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. **British Journal of Haematology**, v.85, p. 778-782, 1993.

WINGARD, J. R. et al. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. **Blood**, v.79, n.4, p.1068-73, 1992.

YOUNG, N. S. **Bone Marrow Failure Syndromes**. Bethesda, Maryland: W.B. Saunders Company, 2000.

ZILBERMAN, O. et al. Effects of cyclophosphamide on the femoral epiphyseal growth plate in young Sprague-Dawley rats. **Acta Odontologica Scandinavica**, v.60, p. 208-212, 2002.

ZWAVELING, J. et al. Intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics in association with early clinical outcome and toxicity. **Bone Marrow Transplantation**, v.35, p.17-23, 2005.

ANEXOS

ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

ANEXO 2 – PROPÓSITO DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Análise do crescimento e desenvolvimento em crianças e adultos jovens com anemia aplástica severa, submetidos a transplante de medula óssea

Investigador: Claudia Santos Lorenzato

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas de Curitiba – Serviço de Transplante de Medula Óssea

Propósito da Informação ao Paciente e Documento de Consentimento

Seu filho(a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para se filho(a) participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Seu filho(a) só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou retirar se filho(a) deste estudo a qualquer momento.

O tratamento da Anemia Aplástica Severa visa regenerar a hematopoiese deficiente e reduzir riscos determinados pelas citopenias, por meio de medidas de apoio. A restauração da hematopoiese pode ser alcançada pelo tratamento imunossupressor ou pelo transplante de medula óssea (TMO).

O TMO é empregado em pacientes com AAS, com idade inferior à 50 anos e que possuam doadores HLA-idênticos. O número de transfusões prévias ao TMO e o intervalo entre o diagnóstico e o procedimento são fatores que interferem nos resultados. Pacientes submetidos a menos de 15 transfusões e cuja doença tem duração inferior a dois meses, têm índices de cura definitiva em mais de 90% dos casos. A cura torna-se progressivamente menos freqüente à proporção que o número de transfusões prévias aumenta e a duração da doença seja mais longa. No Brasil os resultados deste último grupo de pacientes têm melhorado com a combinação de bussulfano e ciclofosfamida como regime preparativo para o TMO.

No entanto, complicações como infecções no período imediato ao TMO, rejeição e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são fatores que alteram a morbi-mortalidade destes pacientes. As técnicas avançadas de suporte aumentam sua sobrevida, tornando importante o acompanhamento destes pacientes em longo prazo, para poder detectar e tratar as complicações tardias, inerentes do regime de

condicionamento e da DECH, como disfunções hepáticas, renais, pulmonar e endocrinológica.

Neste estudo, objetiva-se identificar as alterações no crescimento e desenvolvimento dos pacientes submetidos a TMO, tendo como regime de condicionamento o uso de bussulfano e ciclofosfamida (BUCFA); dados ainda não encontrados na literatura.

SELEÇÃO

A amostra deste estudo consistirá de pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, atendidos no período de 1983 a 2002.

Os pacientes foram selecionados seguindo os critérios abaixo:

- AAS idiopática
- idade inferior ou igual a 15 anos, no momento do transplante
- ausência de tratamento quimioterápico anterior ao procedimento
- regime de condicionamento utilizando bussulfano e/ou ciclofosfamida
- tempo mínimo pós-TMO de 2 anos
- as pacientes do sexo feminino deverão estar sem uso de terapia de reposição hormonal nos últimos dois meses.

PROCEDIMENTOS

Este estudo será um estudo descritivo.

Os pacientes passarão por uma avaliação clínica onde serão coletados os dados atuais; Dados anteriores ao procedimento, durante e após o procedimento de TMO serão obtidos retrospectivamente.

O crescimento será avaliado comparando com a estatura familiar. Naqueles que ainda não atingiram estatura final, será avaliado o grau de maturação óssea e previsão de estatura adulta.

Serão realizadas dosagens hormonais (T4livre, TSH, LH, FSH, teste LHRH, estrogênio, progesterona, testosterona, espermograma, RX idade óssea).

Os dados serão analisados utilizando o programa estatístico SPSS 11.0, e o método *t-students* para analisar as variáveis numéricas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em seu filho(a) participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você

decidir não continuar no estudo e retirar a participação de seu filho(a), você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual ele(a) tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a vocês, relacionado aos procedimentos previstos no estudo, tampouco relacionado ao transporte e hospedagem de viagens devido ao estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

A participação de seu filho(a) é voluntária, portanto ele(a) não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre seu filho(a). Em todos esses registros um código substituirá do nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dra. Claudia Lorenzato/ tel: 41-91561909). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

**ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO
FAMILIAR DO PACIENTE**

Declaração de Consentimento do Familiar do Paciente:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO MÉDICO	_____ ASSINATURA	_____ DATA

ANEXO 4 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

PRÉ-PÚBERE**Instrumento**Geral

Nome:

No. Registro HC:

IUBMID:

DN:

Idade atual:

Sexo:

Procedência:

Transplante

Diagnóstico:

Condicionamento: BU+CFA () CFA ()

dose BU:

dose CFA:

Data SCT:

Tempo diag/SCT:

Idade ao SCT:

Peso:

Estatura:

Complicações SCT

GVHD agudo: () sim () não: _____

GVHD crônico: () sim () não: _____

Tempo de uso de CTC: _____

Condições Atuais

Peso:

Estatura:

Classificação de Tanner:

Volume testicular:

PÚBERE/MENINAS**Instrumento**Geral

Nome:

No. Registro HC:

IUBMID:

DN:

Idade atual:

Sexo:

Procedência:

Transplante

Diagnóstico:

Condicionamento: BU+CFA ()

CFA ()

dose BU:

dose CFA:

Data SCT:

Tempo diag/SCT:

Idade ao SCT:

Peso:

Estatura:

Complicações SCT

GVHD agudo: () sim () não: _____

GVHD crônico: () sim () não: _____

Tempo de uso de CTC: _____

Condições Atuais

gravidade:

Estatura:

Meninas:

Menarca:

Regularidade Menstrual:

Dismenorréia:

Atividade Sexual/Dispaurenia:

Gravidez/Aborto:

Classificação de Tanner:

Reposição Hormonal:

se Sim, qual?

PÚBERE/MENINOS**Instrumento**Geral

Nome:

No. Registro HC:

IUBMID:

DN:

Idade atual:

Sexo:

Procedência:

Transplante

Diagnóstico:

Condicionamento: BU+CFA ()

CFA ()

dose BU:

dose CFA:

Data SCT:

Tempo diag/SCT:

Idade ao SCT:

Peso:

Estatura:

Complicações SCT

GVHD agudo: () sim () não: _____

GVHD crônico: () sim () não: _____

Tempo de uso de CTC: _____

Condições Atuais

Peso:

Estatura:

Meninos:

Atividade Sexual:

Classificação de Tanner:

Filhos:

Ginecomastia: