HILTON KUPERMAN

**Estudo duplo-cego comparativo entre
prednisona e dexametasona na avaliação da
reserva adrenal em crianças e adolescentes
com leucemia linfocítica aguda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani

**SÃO PAULO
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kuperman, Hilton

Estudo duplo-cego comparativo entre prednisona e dexametasona na avaliação da reserva adrenal em crianças e adolescentes com leucemia linfocítica aguda /

Hilton Kuperman. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA 2.GLUCORTICÓIDES
3.PREDNISONA 4.DEXAMETASONA 5.GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS
6.CORTICOTROPINA 7.CRIANÇA 8.ADOLESCENTE

USP/FM/SBD-305/05

"D'us, T u me designaste para cuidar da vida
e da morte de T ua criatura: aqui estou, pronto
para minha vocação."

*Trecho da "Oração do médico" de Maimônides,
médico, rabino e filósofo do século XII.*

Dedicatória

A os meus pais, **Martha** e **Jechiel**, um exemplo de vida.

À minha esposa, **Clara**, aos meus filhos e nora, **Eduardo**, **Arthur** e **Regina**, meus doces companheiros de jornadas.

À futura geração da nossa família...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Durval Damiani, meu Orientador, pela amizade, paciência, dedicação, e entusiasmo incansável.

A Prof^a. Dr^a. Nuvarte Setian, mestre de todos nós e pilar da Endocrinologia Pediátrica.

Ao Prof. Dr. Vicente Odone Filho, pela idealização e incentivo para a realização deste estudo.

Ao Dr. Vaê Dichtchekenian, pela amizade e estímulo constantes.

À Dra. Thais Della Manna, amiga e companheira nesta jornada de crescimento pela Endocrinologia Pediátrica, pelas sugestões e apoio constante.

Ao Dr. Hamilton Cabral de Menezes Filho e à Dra. Leandra Steinmetz, exemplo de continuidade e dedicação à Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos Profs. Flavio Adolfo Costa Vaz, Yassuhiko Okay, Magda Maria S. Carneiro Sampaio, Sandra J. E. Grisi, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio contínuo.

Aos residentes e complementandos da Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança, em especial às Dras. Rita de Cássia V. Lins Soares, Lindiane G. Crisóstomo e Maria Beatriz Cardenas Suares, que colaboraram na realização dos testes e à Dra. Dulce Rondina Guedes, pela convivência amiga e fraternal durante a elaboração deste estudo.

À Dra. Lílian Maria Cristófani, Dra. Maria Tereza Assis de Almeida, Prof. Dr. Paulo T. Maluf, Dra. Márcia Datz Abadi, Dr. Roberto Augusto Plaza Teixeira, Dra. Ana Lúcia Cornachionni e demais colegas, residentes e complementandos e funcionários do Instituto de Tratamento e Apoio ao Câncer Infantil (Itaci), pela valiosa colaboração e agradável convívio durante a realização deste trabalho de pesquisa.

À Equipe de enfermagem do Itaci, representada pelas Enfermeiras Rita T. V. Polastrini, e Sônia S. I. Mitsuhashi, e à Equipe de enfermagem do Instituto da Criança, representada pela Enfermeira Vilma I. Inahii, pela participação na realização dos testes.

À Farmacêutica Hellen H. Miyamoto do grupo de Vigilância da Saúde do Instituto da Criança pela classificação aleatória dos pacientes neste estudo.

À Farmacêutica Cleide H. Maluvayshi e ao Farmacêutico Gilvan V. N. Gomes, da Farmácia do Instituto da Criança, pela preparação e distribuição dos medicamentos aos pacientes e seus responsáveis, participantes deste estudo.

À Dra. Thelma S. Okay, Farmacêutica Marli S. K. Inohue, Biomédica Regina M. Yamagata, Biomédica Karina H. Kawasato, e demais membros do Laboratório do Instituto da Criança pela realização das dosagens hormonais.

À Profa. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo pela orientação e ensinamentos quanto à análise estatística.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, pela orientação inicial do uso do programa Instat 3.1 e ao Eng. Eduardo Kuperman, pela contribuição na análise dos dados.

À Elaine Maria Segato Rizzo, pela elaboração inicial dos gráficos.

À Profa. Janice Yunes, pela dedicação carinhosa na editoração de texto.

À Maria Helena Vargas, pela excelência na editoração gráfica deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro dado a este trabalho (processo 03/08126-1).

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	001
1.1	Definição e quadro clínico.....	002
1.1.1	Apresentação clínica	003
1.1.2	Quadro laboratorial.....	005
1.2	Tratamento.....	007
1.3	Uso de glicocorticóides na LLA	008
1.4	Mecanismo de ação do glicocorticóide nas neoplasias.....	009
1.5	Usos de glicocorticóides nas leucemias.....	010
1.6	Efeitos colaterais dos glicocorticóides nas leucemias	012
1.7	Efeitos colaterais da corticoterapia.....	014
1.7.1	Efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR)	014
1.7.2	Avaliação laboratorial do eixo HHSR.....	015
1.8	Efeitos dos glicocorticóides nas leucemias – Avaliação do eixo HHSR ..	017
2	OBJETIVOS.....	021
2.1	Gerais.....	022
2.2	Específicos.....	022
3	MÉTODOS.....	024
3.1	Casuística	025
3.1.1	Grupo-controle.....	025
3.1.2	Grupo de pacientes	026
3.2	Métodos	027
3.2.1	Grupo-controle.....	027
3.2.2	Grupo de pacientes	028
3.2.3	Teste do ACTH em baixa dose.....	029
3.2.4	Dosagem de cortisol.....	030
3.3	Variáveis de estudo.....	030
3.4	Análise estatística	030
4	RESULTADOS	032
4.1	Padrão de resposta no Grupo-controle	033
4.2	Determinação do nível de corte	034
4.3	Quadro clínico dos pacientes do Grupo Pred.....	035
4.3.1	Resultados dos testes do ACTH – Grupo Pred	035
4.3.2	Avaliação de pico de cortisol nos testes e evolução clínica.....	038
4.3.2.1	Comparação de pico de cortisol no Grupo Pred com nível de corte.....	038
4.3.2.2	Resposta ao teste e presença de infecção e/ou estresse.....	041
4.4	Quadro clínico dos pacientes do Grupo Dexametasona	044
4.4.1	Resultados dos testes do ACTH no Grupo Dexametasona	044

4.4.2	Avaliação de pico de cortisol nos testes e evolução clínica.....	047
4.4.2.1	Comparação de pico de cortisol no Grupo Dexametasona com nível de corte.....	047
4.4.2.2	Resposta ao teste e presença de infecção ou estresse.....	049
4.5	Comparação dos picos de cortisol ao longo do tempo nos dois grupos	052
4.6	Comparação de infecção (e/ou estresse) entre os grupos.....	054
5	DISCUSSÃO.....	055
5.1	Teste do ACTH.....	056
5.2	Avaliação do resultado do teste do ACTH em baixa dose em ambos os grupos.....	058
5.3	Pico de cortisol nos Grupos Prednisona e Dexametasona	061
5.4	Avaliação de resposta de pico de cortisol e infecção e/ou estresse.....	063
6	CONCLUSÕES.....	068
7	ANEXOS.....	070
8	REFERÊNCIAS	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg	Micrograma
µg/dL	Micrograma por decilitro
µg/kg ²	Micrograma por quilograma
µg/m ²	Micrograma por metro quadrado
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AR	Alto risco
CRH	Hormônio liberador de Corticotrofina
Dexa	Dexametasona
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EV	Endovenosa
F	Feminino
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
GBTLI	Grupo Brasileiro do Tratamento da Leucemia na Infância
GRE	Elementos de respostas de glicocorticóide
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HHSR	Hipotálamo-hipófise-supra-renal
I.Cr.	Instituto da Criança
Itaci	Instituto de Tratamento e Apoio ao Câncer Infantil
ITT	Teste de tolerância à insulina
kDa	Quilo Dalton
LLA	Leucemia linfocítica aguda
M	Masculino
mg/kg/dia	Miligrama por quilograma ao dia
mg/m ² /dia	Miligramas por metro quadrado ao dia
Pred	Prednisona
RB	Risco básico
RG	Receptor de glicocorticóide
RNA	Ácido ribonucléico
SNC	Sistema nervoso central

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quadro clínico de crianças com LLA.....	004
Tabela 2 - Quadro laboratorial em crianças com LLA.....	006
Tabela 3 - Dados de farmacocinética mostrando a comparação entre prednisona e dexametasona na LLA.....	011
Tabela 4 - Valores de cortisol ($\mu\text{g/dL}$), valor médio e intervalo de 95% confiança nos tempos -15', 0 e 30' após estímulo com ACTH em baixa dose nas crianças do grupo-controle.....	033
Tabela 5 - Estatística descritiva das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) e intervalo de 95% de confiança nos vários testes realizados após estímulo com ACTH em baixa dose em pacientes com LLA em uso de Pred.....	036
Tabela 6 - Comparação entre resposta de pico de cortisol e presença de processo infeccioso e/ou estresse nos pacientes que receberam Pred.....	043
Tabela 7 - Estatística descritiva das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) e intervalo de 95% de confiança nos vários testes realizados após estímulo com ACTH em baixa dose em pacientes com LLA em uso de Dexametasona.....	045
Tabela 8 - Comparação entre resposta de pico de cortisol e presença de processo infeccioso e/ou estresse nos pacientes que receberam Dexametasona.....	051
Tabela 9 - Comparação de presença de infecção e/ou estresse entre os Grupos Pred e Dexametasona.....	054

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Níveis médios de cortisol e respectivos intervalos de 95% de confiança nos tempos -15', 0 e 30' após ACTH	034
Gráfico 2 - Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes de ACTH em baixa dose nos tempos realizados nos pacientes em uso de Pred.....	038
Gráfico 3 - Níveis de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes realizados e comparação com nível de corte pelos pacientes que receberam Pred.....	039
Gráfico 4 - Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes de ACTH em baixa dose nos tempos realizados nos pacientes em uso de Dexametasona	046
Gráfico 5 - Níveis de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes realizados e comparação com o nível de corte pelos pacientes que receberam Dexametasona	048
Gráfico 6 - Estatística descritiva dos valores de média de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) e intervalo de 95% de confiança da média nos Grupos Pred e Dexametasona em todos os momentos realizados	053

RESUMO

Kuperman H. *Estudo duplo-cego comparativo entre prednisona e dexametasona na avaliação da reserva adrenal em crianças e adolescentes com leucemia linfocítica aguda*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 128p.

O tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) inclui o uso de glicocorticóides, tradicionalmente a prednisona, na fase de indução da quimioterapia. A dexametasona começou a ser utilizada substituindo a prednisona pela sua melhor ação no sistema nervoso central e melhor sobrevida. Porém, alguns estudos mostraram maior incidência de efeitos colaterais, dentre os quais, sepse. Para avaliar se esta incidência aumentada está relacionada à supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal (HHSR) relacionado à corticoterapia, estudo duplo-cego comparativo entre a prednisona e a dexametasona foi realizado através do teste do ACTH em baixa dose ($1,0\mu\text{g}/\text{m}^2$, EV). Inicialmente, 16 crianças e adolescentes, sem LLA, realizaram este teste para determinar o nível de pico de cortisol considerado responsivo, que foi de $14,2\mu\text{g}/\text{dL}$. Trinta e oito crianças e adolescentes com LLA Risco Básico e Alto Risco foram inicialmente incluídos e receberam aleatoriamente prednisona ($40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, VO), ou dexametasona ($6\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$), por quatro semanas. Quatro interromperam a avaliação após a corticoterapia, duas faleceram durante a indução com dexametasona, devido a sepse, três foram excluídos por não aderirem ao estudo. Vinte e nove crianças completaram o estudo, sendo que 16 (12 F e 4 M), com idade média de 8 anos (DP: 4,4 anos) e mediana de 7 anos (1,7 a 15,9 anos) receberam prednisona. Treze pacientes (4 F e 9 M) com idade média de 5,3 anos (DP: 3,6 anos), mediana de 4,2 anos (1,8 a 14,3) receberam dexametasona. Os testes do ACTH em baixa dose foram realizados antes e a cada sete dias por oito semanas após a suspensão abrupta do glicocorticóide. Não houve diferença significativa entre as variações das médias dos valores de pico de cortisol antes e após oito

semanas da corticoterapia, avaliadas em cada grupo, como também avaliadas entre os dois grupos ao longo do tempo de observação. (ANOVA). Considerando-se o valor de cortisol de 14,20 µg/dL como nível de corte, observou-se que nos Grupos Pred e Dexametasona houve uma variação individual da resposta ao longo do tempo com pacientes respondendo ao teste em determinados tempos e não o fazendo em outros. A comparação dos valores de pico de cortisol e a presença de processo infeccioso e/ou estresse mostraram que tanto no Grupo Pred quanto no Grupo Dexametasona, analisados individualmente, não houve diferença significativa. Também não houve diferença entre a incidência de infecção e/ou estresse entre os dois grupos nas oito semanas de observação (teste de Fisher). Concluindo, os pacientes que receberam prednisona ou dexametasona por quatro semanas apresentaram resposta da reserva adrenal semelhantes após o teste do ACTH em baixa dose durante as oito semanas do estudo. Apesar de dois pacientes que receberam dexametasona terem falecido durante a fase de indução, os pacientes dos dois grupos apresentaram resultados semelhantes em relação à presença de infecção e/ou estresse e resposta da reserva adrenal durante as oito semanas de observação.

Descritores: Leucemia linfocítica aguda, glucocorticóides, prednisona, dexametasona, glândulas supra-renais, corticotropina, criança, adolescente.

ABSTRACT

Kuperman H. *Evaluation of adrenal reserve in children and adolescents with acute lymphocytic leukemia through a double blind comparison between Prednisone and Dexamethasone*. [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 128p.

Glucocorticoids, traditionally Prednisone, have been used in the induction phase of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Dexamethasone has been replaced for Prednisone, due to its better CNS action and better EFS. However, some studies have shown higher incidence of side effects, among them, sepsis. In order to evaluate if that incidence is related to suppression of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis due to corticosteroid treatment, a double blind comparative study between Prednisone and Dexamethasone was performed through Short Dose ACTH Test ($1.0 \mu\text{g}/\text{m}^2$, IV). 16 sixteen children and adolescents, without ALL, were submitted to the test in order to determine a responsive peak cortisol level, which was $14.2 \mu\text{g}/\text{dL}$. Thirty eight children and adolescents with Basic and High Risk ALL were initially enrolled and randomly received either Prednisone ($40\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, PO) or Dexamethasone ($6 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$, PO) for four weeks. Four patients stopped their evaluation after glucocorticoid therapy, two patients died of sepsis during induction phase with Dexamethasone, and three were excluded for non-compliance. Twenty nine patients finished the study. Sixteen of them (12 F:4 M), mean age of 8.0 years (S D: 4.4y), median 7.0 years (1.7 to 15.7) received Prednisone. Thirteen of them (4 F:9 M), mean age of 5.3 years (SD: 3.6y), mean 4.2 years (1.8 to 14.3 y), received Dexamethasone. Short ACTH test were performed before and every week for eight weeks after abrupt stopping of glucocorticoid therapy. No difference was observed in each group (Prednisone and Dexamethasone) between mean of peak cortisol levels before and during the eight weeks of testing. No difference was observed comparing mean cortisol levels of both groups in each test along the period of study (ANOVA). There was a variation of response of peak

cortisol level during the tests. Some patients have peak cortisol levels above 14.2 µg/dL in some tests and did not respond in others. In order to compare peak cortisol level and presence of infection and/or stress, a Fisher's test was performed. No difference was observed between the incidence the infection and/or stress and peak cortisol level in each group. Also, no difference was observed between the incidence of infection and/or stress between Prednisone and Dexamethasone groups during the time of study. In conclusion, patients who received Prednisone or Dexamethasone for four weekd showed same response of adrenal reserve for eight weeks after abrupt glucocorticoid stopping. Although two patients who received Dexamethasone died of sepsis during induction phase, the patients of both groups showed same results comparing presence of infection and/or stress and adrenal reserve, during the period of study.

Keywords: Lymphocytic leukemia, glucocorticoids, prednisone, dexamethasone, adrenal glands, conticotropin, child, adolescente.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é responsável por 30% das neoplasias na infância (D'Angio e Vietti, 2001).

Rudolf Virchow, entre os anos 1845 e 1856, foi responsável pela classificação morfológica e possível origem celular da leucemia, termo este que ele próprio designou ao “sangue branco” (Pinkel, 1999). Várias estratégias foram utilizadas para o tratamento da leucemia, entre elas: radioterapia (1903), mostarda nitrogenada (1943), aminopterina (1947), metotrexate (1948), mercaptopurina (1950), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisona (1950). A partir das décadas de 50 e 60, novas drogas – prednisona, vincristina, L-asparaginase, daunomicina e ciclofosfamida – foram incluídas na terapia da LLA (D'Angio e Vietti, 2001).

1.1 Definição e Quadro Clínico

A base fisiopatológica da leucemia é que uma única célula progenitora mutante hematopoiética, capaz de auto-renovação indefinida, leva a precursores malignos pobremente diferenciados. As células leucêmicas, embora se dividam mais lentamente que os precursores hematopoiéticos normais, acumulam-se e competem com sucesso com as células hemotopoiéticas normais (Pui e Crist, 1999). Como consequência, ocorre falha

na hematopoiese normal, levando à anemia, infecção e sangramento. Além disso, células leucêmicas podem se infiltrar em qualquer órgão e provocar aumento de volume e disfunção.

Em geral, a leucemia inicia-se na medula óssea e se dissemina para outros órgãos, ainda que, em algumas situações, a doença possa se originar fora da medula óssea e, posteriormente, invadi-la (Pui e Crist, 1999).

1.1.1 Apresentação clínica

O quadro clínico da LLA é bem variável. A maioria dos casos tem um início agudo, enquanto em outros os sinais e sintomas iniciais aparecem insidiosamente e persistem por meses. O quadro, via de regra, reflete o grau de falha da medula óssea e a extensão da disseminação extramedular (Pui e Crist, 1999). A Tabela 1 apresenta estes dados segundo Pui e Crist, 1999.

Tabela 1 - Quadro clínico de crianças com LLA

Características	% do Total
Idade (anos)	
≤ 1	2
2 - 9	73
≥ 10	25
Masculino	56
Raça negra	15
Sinais e Sintomas	%
Febre	53
Fadiga	50
Dor óssea ou articular	40
Sangramento	38
Anorexia	19
Dor abdominal	10
Hepatomegalia	
1 - 4 cm	39
≥ 5	32
Esplenomegalia	
1 - 4 cm	29
≥ 5 cm	32
Massa mediastinal	10
Acometimento no SNC	5

[Fonte: Pui e Crist, 1999]
SNC - Sistema Nervoso Central

Febre é o achado mais comum (50% a 60% dos casos). Em cerca de dois terços destes pacientes, a febre é devida à leucemia ou a uma infecção associada. Fadiga e letargia são manifestações freqüentes da anemia. Aproximadamente um terço dos pacientes tem dor óssea, artralgia ou dificuldade na deambulação e muitos deles, alguma manifestação de sangramento. Sinais e sintomas menos comuns incluem: dor de cabeça, vômito, dificuldade respiratória, oligúria a anúria. Ocasionalmente, apresentam infecção ou sangramento grave. O exame físico pode revelar palidez, petéquias e equimoses na pele ou membranas mucosas, além de dor óssea. Fígado,

baço e linfonodos são os locais mais comuns de envolvimento extramedular e estão aumentados em mais da metade dos pacientes. Outros achados incluem: hemorragia retiniana, aumento do escroto, nódulos subcutâneos (cútis leucêmica), aumento das glândulas salivares (síndrome de Mikulicz), paralisia do nervo craniano e priapismo. Compressão epidural da medula espinal é rara, mas um achado grave. Finalmente, em alguns pacientes, a infiltração das tonsilas, adenóides, apêndice ou linfonodos mesentéricos levam a intervenção cirúrgica antes do diagnóstico da leucemia (Pui e Crist, 1999).

1.1.2 Quadro laboratorial

Anemia, contagem anormal de leucócitos e trombocitopenia estão quase sempre presentes, refletindo o grau de comprometimento da medula óssea (Pui e Crist, 1999).

A Tabela 2 apresenta características laboratoriais da LLA segundo Pui e Crist, 1999.

Tabela 2 - Quadro laboratorial em crianças com LLA

Contagem de Leucócitos (x10³/mm³)	% do Total
< 10	45
10 - 24	20
25 - 49	12
50 - 99	9
≥ 100	9
Hemoglobina (g/dL)	
< 8	52
8 - 10	26
> 10	22
Contagem de plaquetas (x10³/mm³)	
< 10	9
10 - 49	39
50 - 100	20
> 100	32

[Fonte: Pui e Crist, 1999]

Outros achados laboratoriais incluem: aumento do ácido úrico, desidrogenase láctica (DHL), uréia, creatinina, fósforo, hipercalcemia (por liberação do PTHrP em 0,5% dos casos), alterações hepáticas devido à infiltração leucêmica (10% a 20%), aumento de timo (50% a 60% dos casos de leucemia por célula T) e alterações no líquido cefalorraquidiano sem alterações neurológicas (30%) (Pui e Crist, 1999).

1.2 Tratamento

Vários protocolos de tratamento da LLA têm sido propostos. Entre eles, citam-se os seguintes: AIEOP-ALL (1988-92), BFM-90, CCG – 1882, Dana-Farber 85-01, Dutch VI e SJCRH XIII.

De maneira geral, eles têm como princípio uma fase inicial de indução de remissão, seguida por outra de consolidação, intensificação, consolidação tardia e manutenção. Normalmente, estes protocolos têm a duração de dois a três anos (Pui e Crist, 1999).

Atualmente, o Grupo Brasileiro do Tratamento da Leucemia na Infância (GBTLI) propõe em seu tratamento para pacientes com LLA o seguinte esquema terapêutico – GBTLI LLA-99:

a) Fase indutória da remissão (quatro semanas) –Utilizam-se: glicocorticoide, associado a vincristina, L – asparaginase, daunomicina e quimioterapia intratecal (metotrexate, Ara-C e dexametasona).

b) Fase de consolidação (duas semanas) –São usados: ciclofosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina e quimioterapia intratecal (metotrexate, Ara-C e dexametasona).

c) Fase de intensificação (oito semanas) – São administrados: metotrexate, 6-mercaptopurina e medicação intratecal.

d) Fase de consolidação tardia – São utilizados: glicocorticoide, vincristina, doxorubicina, L-asparaginase, ciclofosfamida, 6-ioguanina e quimioterapia intratecal (metotrexate, Ara-C e dexametasona).

e) Fase de manutenção.

O uso de glicocorticoide sistêmico contínuo está restrito às primeiras quatro semanas de tratamento. Este é o programa atualmente utilizado no

Instituto da Criança (I. Cr.) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Outras drogas quimioterápicas utilizadas, conquanto sabidamente produtoras de efeitos colaterais agudos e crônicos, não apresentam efeitos em termos de insuficiência adrenal (Cleri e Haywood, 2002) (Anexo A).

1.3 Uso de Glicocorticóides na LLA

Os glicocorticóides têm sido utilizados por aproximadamente 50 anos, como parte do tratamento quimioterápico da LLA em crianças. Pearson e Eliel (1950) mostraram que o ACTH e a cortisona foram ativos na remissão clínica em 13 de 27 pacientes portadores de LLA. Fessas *et al.* (1951) estabeleceram a eficácia clínica destes medicamentos. Porém, tanto o ACTH quanto a cortisona revelaram-se ineficazes na manutenção da remissão, fazendo com que outras drogas fossem associadas ao tratamento desta doença (D'Angio e Vietti, 2001).

A prednisona foi introduzida em meados da década de 50 (Buttgereist *et al.*, 2005), mas, a partir da década de 70, iniciaram-se os protocolos comparativos entre o uso da prednisona e da dexametasona na fase de indução da remissão da quimioterapia (Mantadakis *et al.*, 2004).

1.4 Mecanismo de Ação do Glicocorticóide nas Neoplasias

Os glicocorticóides, como os outros esteróides, agem através da ligação a um fator de transcrição nuclear, o receptor de glicocorticóide (RG), que se encontra em quase todos os tecidos, incluindo linfócitos T e B, linfócitos “null” e timócitos. O RG é uma proteína de 777 aminoácidos, 86kDa, localizada no citoplasma das células, e consiste de três domínios primários:

- um **aminoterminal**, que é requerido para a ativação transcricional;
- um **carboxiterminal**, que se liga ao esteróide e também contém um sinal de localização nuclear;
- um **central**, que codifica dois dedos de zinco e pertence à superfamília de receptores de esteróides e que se liga ao Ácido Desoxirribonucléico (DNA).

Estes dedos de zinco reconhecem uma seqüência de DNA específica dentro da região promotora de genes responsivos aos glicocorticóides. Esta seqüência de DNA, os elementos de respostas de glicocorticóide (GRE), consiste de 15 pares de bases palindrômicos. O domínio DNA que se liga parece ser essencial para atividade citolítica, sugerindo que a linfocitólise induzida por glicocorticóide é mediada por alterações específicas do receptor de glicocorticóide na transativação de vários agentes alvos (Gaynon e Lustig, 1995).

Uma vez que o glicocorticóide se ligue ao RG, o complexo glicocorticóide-RG dissocia-se de um agregado de proteínas associado ao receptor (“heat’shock proteins”) e se liga ao GRE dentro do genoma celular. Esta ligação pode ativar ou reprimir a transcrição de genes específicos, induzindo a síntese de proteínas, responsáveis pela ação efetiva dos glicocorticóides nos tecidos-alvo (Gaynon e Lustig, 1995).

Após administração inicial, os glicocorticóides exibem um efeito marcadamente lítico nas células leucêmicas blásticas na LLA, o qual está ligado à concentração do RG nas células (Gaynon e Lustig, 1995).

Os mecanismos de lise celular são vários, entre eles: *inibição de linfocinas* essenciais à proliferação e sobrevivência celular, *parada do ciclo celular*, *alterações na expressão de vários oncogenes* e *apoptose* (morte celular programada) (Gaynon e Lustig, 1995). Mecanismo que levam a estas alterações incluem: inibição da passagem da fase G_0 - G_1 , síntese de novos genes e, conseqüentemente, de Ácido Ribonucléico (RNA) e proteínas (Gaynon e Carrel, 1999). Outros fatores que influenciam a apoptose celular incluem: degradação de proteínas regulatórias, que inibem a apoptose e/ou ativação de proteínas que promovem a morte celular (proteassoma multicatalítico), presença de caspases, família de proteínas Bcl-2 e alteração na homeostase de cálcio (Frankfurt e Rosen, 2004).

1.5 Usos de Glicocorticóides nas Leucemias

Tradicionalmente, a prednisona foi e continua sendo o glicocorticóide mais utilizado na indução e manutenção da quimioterapia, de acordo com alguns protocolos internacionais (CALLG, 1996). Em torno de 60% das crianças alcançaram uma completa remissão (isto é, ausência de leucemia detectável convencionalmente, com < 5% de blastos na medula e recuperação dos neutrófilos e plaquetas na periferia). Hyman *et al.* (1956) verificaram que a grande maioria das crianças com LLA respondeu aos glicocorticóides dentro de 24 dias, daí protocolos iniciais recomendarem o uso da prednisona por 28 dias, em várias administrações diárias, com ou sem retirada paulatina (Gaynong e Lustig, 1995).

Gradualmente, a dexametasona começou a ser introduzida na terapia de LLA em crianças pelas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas abaixo relacionadas (Gaynong e Lustig, 1995) (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados de farmacocinética mostrando a comparação entre prednisona e dexametasona na LLA

Efeito	Dexametasona	Prednisona
½ vida plasmática	1,8 - 4,7 horas	2,1 - 3,5 horas
½ vida biológica	36 - 54 horas	12 - 36 horas
Ligação à proteína carreadora de corticóide	70%	90%
Penetração no SNC	15%	8%
½ vida no líquido	246 minutos	175 minutos
Droga livre no linfoblasto	+++	+

[Fonte: Gaynon e Lustig, 1995]

SNC - Sistema Nervoso Central

Os dados acima sugerem e estudos clínicos têm comprovado melhor ação da dexametasona no SNC em relação à prednisona, com ação equivalente na medula óssea (Balis *et al.*, 1987; Jones *et al.*, 1991; van Den Berg *et al.*, 1995).

Silverman *et al.* (2001) constataram que a substituição da prednisona pela dexametasona na fase de indução e a intensificação da L-asparaginase entre a vigésima e a trigésima semana de tratamento melhoraram a sobrevida de cinco anos ("5-year Event Free Survival") das crianças submetidas ao "Protocolo 91-01" do "Dana-Farber Cancer Institute".

Bostrom *et al.* (2003) relataram a experiência do "Children's Cancer Group" e documentaram que a sobrevida de cinco anos apresentou melhora significativa em pacientes que receberam dexametasona (6 mg/m²/dia por 28 dias), com retirada paulatina, comparada à prednisona, 40 mg/m²/dia por 28 dias (85% ± 2% para dexametasona e 77% ± 2% para prednisona, p: 0,002).

1.6 Efeitos Colaterais dos Glicocorticóides nas Leucemias

Em relação à potência antiinflamatória, a dexametasona é sete vezes e meia mais potente que a prednisona. Entretanto, em um estudo de supressão do ACTH endógeno de pacientes com hiperplasia congênita da supra-renal, ela foi 80 vezes mais potente que o cortisol e 26 vezes mais potente que a prednisona em suprimir os 17-cetoesteróides urinários. De forma similar, foi 17 vezes mais potente que a prednisolona em suprimir o cortisol endógeno de oito horas após ingestão e 26 vezes mais potente 14 horas após ingestão. No entanto, devido à sua potência aumentada, maior duração de ação e fração livre aumentada, a dexametasona pode ser mais tóxica que a prednisona em dose convencionalmente equivalente (Gaynon e Lustig, 1995).

Esta maior toxicidade da dexametasona foi relatada por Hurwitz *et al.* (2000), que registraram aumento da incidência de sepse e choque tóxico com o uso de dexametasona em relação à prednisona. Este estudo comparativo revelou que, dos 38 pacientes que receberam dexametasona, 17 (42%) apresentaram sepse durante o período de indução, sendo que quatro (~11%) faleceram. Por outro lado, de 377 pacientes tratados com prednisona, quatro (~1%) faleceram em decorrência de choque tóxico.

Mantadakis *et al.* (2004) descreveram dois casos de quadro de processo infeccioso, infecção durante a fase de indução do protocolo BFM-2000, em que estava sendo utilizada dexametasona 10 mg/m²/dia durante quatro semanas com retirada paulatina. Sugeriram a redução da dose de dexametasona para 6 mg/m²/dia.

Belgaumi *et al.* (2003) documentaram que a dexametasona apresenta efeitos colaterais maiores, comparados à prednisona, durante o tratamento da

fase indutória do tratamento da LLA, quando se adiciona daunomicina à quimioterapia. Os efeitos citados foram: gastrite, hiperglicemia e aumento de peso, mas não houve aumento do número de infecções ou da mortalidade entre os grupos estudados.

Um outro efeito colateral, mais tardio, inclui: a *miopatia induzida por esteróide*, relatada em mais de 10% de adultos que receberam dexametasona por mais de duas semanas. A retirada de dexametasona pode desmascarar uma *pneumonia por P. carinii* que pode ter se iniciado durante a terapia de alta dose (Gaynon e Lustig, 1995). A *osteonecrose* é um outro efeito colateral particularmente preocupante relacionado ao glicocorticóide.

Murphy e Grenburg (1990) constataram osteonecrose em 4,4% das crianças (5 de 113) com LLA durante quimioterapia, que incluiu prednisona em dose oral 60 mg/m²/dia por 28 dias ou dexametasona 10 mg/m²/dia por 28 dias. As crianças apresentaram osteonecrose durante a fase mais tardia do tratamento, ou seja, a de manutenção.

Arico *et al.* (2003) também mencionaram a presença de osteonecrose em 15 de 1 421 (1,1%) pacientes com LLA submetidos à quimioterapia. Os autores encontraram este efeito colateral após um tempo mediano de 17 meses (8 a 45) após o diagnóstico e início do tratamento. Estes resultados são semelhantes aos de Burger *et al.* (2005).

1.7 Efeitos Colaterais da Corticoterapia

Há poucos processos fisiológicos que não são influenciados pelos corticosteróides. O uso de glicocorticóide está associado a muitos processos adversos. A incidência e gravidade estão associadas com a dose, frequência, via de administração e duração da terapia, assim como a condição clínica do paciente. Devido ao uso crônico dos glicocorticóides e pela sua ação sistêmica, os efeitos colaterais podem atingir os sistemas cardiovascular, renal, músculo-esquelético, tegumentar, Sistema Nervoso Central, oftálmico, imune, gastrointestinal e endócrino (Gaynon e Lustig, 1995). Destes efeitos colaterais, cabem ser ressaltados aqueles situados no eixo HHSR decorrentes de sua importância clínica.

1.7.1 Efeitos no eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal (HHSR)

A *suspensão abrupta de um glicocorticóide*, após uso crônico, leva a manifestações clínicas variadas, caracterizadas por “Síndrome de Retirada de Corticóide”. Segundo os trabalhos de Good *et al.* (1959), Amatruda *et al.* (1965), Dixon e Christy (1980), Sullivan (1982) e Saracco *et al.* (2005), a “Síndrome de Retirada de Corticóide” pode ser classificada em:

a) *Manifestação da doença de base* – Provavelmente, a causa mais comum quando da retirada abrupta de corticóide, sendo de grande importância a suspensão paulatina do corticóide.

b) *Insuficiência adrenal absoluta* – Os pacientes podem apresentar sintomas como: anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, perda de peso, fraqueza, fadiga, mialgia, letargia, apatia, confusão, psicose e hipotensão. Além destes, são observadas também: febre, artralgia, pericardite, hipoglicemia, hiponatremia, tolerância prejudicada ao estresse.

c) *Insuficiência adrenal relativa* – Os pacientes podem responder a testes de avaliação hormonal, mas os sintomas por eles apresentados não se explicam somente pelas respostas aos testes.

d) *Reserva limitada do eixo hipófise-adrenal* – Nesta situação, o paciente pode ter níveis basais de cortisol normal, não apresentar sintomas, mas ser incapaz de evoluir favoravelmente em uma situação de estresse, tal como intervenção cirúrgica.

e) *Sintomas prolongados após a retirada de corticóide* – Mialgia, mal-estar e anorexia, que respondem prontamente com a introdução de corticóide, sem prejuízo do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal (HHSR), que pode ser classificada, também, como uma dependência de corticóide. Alguns pacientes podem ter mais de um tipo de manifestação após a retirada do corticóide.

Como estes quadros podem estar relacionados a uma supressão do eixo HHSR, são descritos a seguir métodos para avaliá-lo.

1.7.2 Avaliação laboratorial do eixo HHSR

Para avaliação deste eixo, após corticoterapia ou cirurgias hipotalâmicas e/ou hipofisárias, utilizam-se vários métodos (Grispoon e Biller, 1994):

a) A dosagem do *nível basal sérico* de cortisol.

b) O *teste do ACTH clássico* – Avalia de forma direta a reserva adrenal e de modo indireto o eixo HHSR. Utiliza-se a dose de 250 µg de ACTH por via endovenosa e se avaliam os níveis de cortisol passados 30' e 60' após a administração.

c) O *Teste de Tolerância à Insulina* (ITT) – Utiliza o mesmo critério de normalidade que o ACTH e tem a vantagem de avaliar diretamente o eixo HHSR. A

hipoglicemia exerce um efeito direto e poderoso no hipotálamo, liberando, por um mecanismo metabólico e de estresse, Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) e ACTH. Apesar de ser considerado teste padrão na avaliação da insuficiência adrenal, este teste deve ser usado com cautela, pois já foram descritos casos em que crianças apresentaram quadros convulsivos graves devido à hipoglicemia.

d) O teste da *metirapona* – Um bloqueador da 11-hidroxilase, avalia reserva da hipófise, através da dosagem do ACTH e do 11-deoxicortisol (composto S).

e) O teste do *CRH* – Avalia a resposta hipofisária e adrenal do eixo. Há uma correlação de 85% com o ITT e tem a vantagem de apresentar menores efeitos colaterais (Schlaghecke *et al.*, 1992).

f) Teste do *ACTH em baixa dose* – Permite distinguir formas mais sutis de insuficiência supra-renal, visto que a dose de ACTH utilizada no teste do ACTH clássico, 250 µg, é muitas vezes maior que a dose fisiológica de liberação de ACTH pela hipófise e a dose menor estaria mais próxima da dose fisiológica. Em adultos, foi utilizada a dose de 1,0 µg (Dickstein *et al.*, 1991).

Weintrob *et al.* (1998) realizaram o teste do ACTH na dose de 1,0 µg/1,73m² em crianças e adolescentes. O teste foi feito em 13 pacientes-controle, em 20 pacientes com deficiência isolada de GH ou deficiência múltipla com preservação da função adrenal (comprovada pelo ITT) e em 10 pacientes com deficiência isolada de GH ou múltipla com reserva adrenal diminuída (pelo ITT). Os autores utilizaram como critério de corte os valores de cortisol de 18 µg/dL (500 nmol/L). Compararam o teste do ACTH de alta dose e o de baixa dose ao ITT (sensibilidade de 100% cada, especificidade de 100% e 90%, respectivamente) e boa correlação ($r = 0,71$; $p < 0,0001$ para o teste de alta dose e $r = 0,7$, $p < 0,0001$ para o teste de baixa dose).

Rose *et al.* (1999) usaram a dose de $1,0 \mu\text{g}/\text{m}^2$ por via endovenosa em crianças com boa sensibilidade e especificidade. Ao comparar com o teste clássico de ACTH na dose de $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$, os autores indicaram que a dose acima tem a capacidade de diagnosticar, na grande maioria dos pacientes, a deficiência de ACTH.

1.8 Efeitos dos Glicocorticóides nas Leucemias – Avaliação do Eixo HHSR

A avaliação da supressão e recuperação do eixo HHSR em pacientes com LLA que fazem uso de glicocorticóide tem sido relatada desde o trabalho de Spiegel *et al.* (1979), cujos pacientes, com vários tipos de neoplasias, utilizaram prednisona em doses variadas ($40 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) por um período de uma, duas e quatro semanas. Os autores realizaram o teste do ACTH exógeno um, dois, quatro e sete dias após o término da medicação e concluíram que os pacientes em sua maioria (10/14) recuperaram o eixo até sete dias após o término da corticoterapia.

Lightner *et al.* (1981) fizeram a dosagem de cortisol basal em 13 crianças de 20 meses a 14 anos que receberam prednisona na dose de $2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dia}$ por um mês para tratamento de LLA. A dosagem foi realizada 36 horas e nove dias após a suspensão abrupta do glicocorticóide. O nível de cortisol basal atingiu o valor de normalidade para o método ($5,0 \mu\text{g}/\text{dL}$ a $20,0 \mu\text{g}/\text{dL}$) em todas as crianças em até nove dias de suspensão. Os pacientes apresentaram níveis de cortisol normais durante situação de estresse (infecção ou cirurgia) medidos até três meses após a suspensão do glicocorticóide.

Felner *et al.* (2000) relataram comprometimento da supra-renal em até oito semanas em três de 10 crianças submetidas ao teste clássico do ACTH

(250 µg, endovenosa [EV]), após a suspensão abrupta de dexametasona, que foi utilizada no tratamento de LLA em 10 crianças.

Brook (2000), ao comentar este trabalho, realçou que a avaliação da reserva da supra-renal não foi feita em momentos de suspeita clínica de insuficiência supra-renal, como febre e neutropenia. O autor recomenda que nestas situações a dosagem de cortisol e, se possível, a realização de um teste para avaliação do eixo HHSR devam ser consideradas.

Kuperman *et al.* (2001), em estudo feito nas Unidades de Endocrinologia e Oncologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostraram que, em crianças com LLA, utilizando o teste do CRH, 1,0 µg/kg realizado 7 e 14 dias após o uso da dexametasona, dose de 6mg/m²/dia, por 42 dias, com suspensão abrupta, houve recuperação da porção hipofisária com recuperação parcial da porção supra-renal até 14 dias de corticoterapia, em nove dos 15 pacientes estudados, sem sinais clínicos de insuficiência adrenal. Eles não apresentaram quadro de processos infecciosos graves durante a corticoterapia.

Cunha *et al.* (2004) estudaram 35 crianças com LLA que receberam dexametasona, 6 mg/m²/dia, por um período de quatro semanas seguida de dez dias de retirada paulatina. Fizeram o teste do CRH 1 µg/kg, EV, no oitavo, vigésimo dia de corticoterapia e 48 horas e um mês após a suspensão do glicocorticoide. Verificaram que a porção hipofisária recuperou-se 48 horas após a suspensão e a porção adrenal o fez após um mês. Sugerem, ainda os autores, avaliações clínica e laboratorial do eixo HHSR até um mês após a suspensão para se verificar a necessidade de reposição de glicocorticoide.

Os resultados dos dois estudos acima coincidem com um outro trabalho, em que a porção hipofisária se recupera precocemente e a porção adrenal do eixo HHSR, mais tardiamente (Briggel *et al.*, 1992).

Graber *et al.* (1965) já detectaram em pacientes que usaram corticóide por um período de um a 11 anos que havia recuperação inicial da porção hipofisária seguida da porção adrenal.

Petersen *et al.* (2003) estudaram 17 crianças entre 2 e 15 anos, 10 tratadas com prednisolona por cinco semanas durante a fase de remissão e sete delas com dexametasona como parte da remissão ou reindução. Houve retirada paulatina da droga por nove dias. Teste de ACTH clássico (250 µg, EV) foi realizado dentro de duas semanas após a suspensão do glicocorticóide. Em caso de insuficiência adrenal, o teste era repetido a cada três a cinco semanas até o fim do seguimento (quatro a oito meses). Dos 10 pacientes estudados com prednisona, quatro persistiram com insuficiência adrenal por até quatro meses. Dos que receberam dexametasona, três persistiram com insuficiência adrenal até o fim do seguimento (quatro a oito meses).

Mahachoklertwattana *et al.* (2004) estudaram a função adrenal em 24 crianças que foram tratadas com prednisolona, 40 mg/m²/dia por 28 dias seguida da administração de dexametasona, 8 mg/m²/dia, quatro semanas após a fase de indução da remissão, por uma semana, a cada quatro semanas. Realizaram teste do ACTH, 1 µg EV, a cada quatro semanas até 20 semanas. Das 24 crianças, a supressão adrenal (pico de cortisol menor que 18,0 µg/dL) foi observada em 11 (46%) delas, em até duas semanas, nove (38%) em quatro semanas, sete (29%) em oito semanas e em três (13%) após 20 semanas do término da indução.

Dos trabalhos acima expostos, conclui-se que, embora haja uma recuperação precoce da porção hipofisária do eixo HHSR, não há um consenso quanto ao tempo de supressão e recuperação da reserva adrenal, devido à diferença de métodos de avaliação, tempo de administração, uso ou não de retirada paulatina, além do tipo de glicocorticóide utilizado.

A dexametasona seria de fato a droga que, oncollogicamente, mereceria preferência no tratamento da LLA, pelo menor índice de recidivas em SNC a ela associadas quando em comparação com a prednisona, somente não o sendo por seu possível efeito colateral superior (Balis *et al.*, 1987; Jones *et al.*, 1991).

Portanto, será verificado qual o comportamento das drogas prednisona e dexametasona após a indução em termos de reserva adrenal.

Tendo em vista a recuperação precoce da porção hipofisária do eixo HHSR (Briggel *et al.*, 1992; Kuperman *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2004), optou-se pelo teste do ACTH em baixa dose para realização do presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Comparar os efeitos dos glicocorticóides, dexametasona e prednisona no tratamento da LLA em crianças e adolescentes com relação à:

- a) supressão e recuperação da reserva adrenal, através de teste do ACTH em baixa dose;
- b) existência de alterações clínicas decorrentes da eventual supressão do eixo HHSR, que possam permitir a comparação entre as drogas utilizadas.

2.2 Específicos

- a) Verificar padrão de resposta da reserva adrenal em crianças normais após estímulo com ACTH em baixa dose.
- b) Definir ponto de corte de pico de cortisol para caracterizar o valor considerado responsivo da reserva adrenal.
- c) Comparar, em cada grupo de crianças e adolescentes com LLA que recebeu prednisona e dexametasona, a resposta da reserva adrenal ao longo do tempo.
- d) Comparar, em cada grupo de crianças e adolescentes com LLA que recebeu prednisona e dexametasona, a resposta de pico de cortisol e a presença de infecção ao longo do período de estudo.

e) Comparar a resposta da reserva adrenal entre ambos os grupos estudados ao longo do tempo.

f) Comparar a presença de infecção entre os dois grupos.

3.1 Casuística

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no dia 27 de março de 2003, com o número de Protocolo 016/03. O estudo recebeu aprovação e apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Protocolo 03/08126-1 (Anexo B). Todos os responsáveis pelos pacientes foram devidamente informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C).

Trata-se de um estudo prospectivo, duplo-cego iniciado em março de 2003, em crianças e adolescentes acompanhados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1.1 Grupo-controle

Este grupo constitui-se de 16 crianças e adolescentes acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança por baixa estatura (14), obesidade (1) e telarca precoce (1).

A média de idade foi de 8 anos (DP: 2,7 anos), mediana de 8 anos (variação de 2,1 a 12,8 anos); 9 F: 7 M. No Anexo D estão os dados demográficos das crianças do grupo-controle.

3.1.2 Grupo de pacientes

O grupo de pacientes constituiu-se de 38 crianças e adolescentes (15 F: 23 M) com diagnóstico de LLA de Risco Básico (RB) e Alto Risco (AR) acompanhadas no Instituto de Tratamento e Apoio ao Câncer Infantil (Itaci), Unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto da Criança. A idade média foi de 6,5 anos (DP: 3,9 anos), mediana de 5,2 anos (variação de 1,8 a 15,9 anos). Destes pacientes, dois recusaram-se a fazer a avaliação após a corticoterapia, dois interromperam a avaliação por mudança no tempo de tratamento com glicocorticóide, dois faleceram durante a indução, tendo apresentado neutropenia febril seguida de sepse (ambos em uso de dexametasona), três foram excluídos da análise por não-aderência ao estudo (Figura 1).

Figura 1 - Representação esquemática da casuística

Portanto, foram incluídos 29 pacientes, (15 femininos [F] e 14 masculinos [M]), cuja idade variou de 1,7 anos até 15,9 anos (média de 6,8 anos). Destes 29 pacientes estudados, 16 pacientes usaram prednisona (Pred) e 13 fizeram uso de dexametasona (Dexa).

No Anexo E estão os dados demográficos e clínicos dos pacientes de ambos os grupos incluídos nesta casuística. Os critérios de inclusão adotados foram pacientes que apresentavam quadros clínico e laboratorial compatíveis com diagnóstico de LLA e classificados em Risco Básico e Alto Risco, conforme os critérios adotados pelo GTBLI LLA-99 (Anexo F). O critério de exclusão adotado foi o uso de corticóide, oral ou inalatório ou etomidato, até um mês antes da inclusão no estudo.

3.2 Métodos

3.2.1 Grupo-Controle

As crianças e adolescentes do grupo-controle foram submetidas ao teste do ACTH em baixa dose antes da realização de testes endocrinológicos [teste da clonidina (6), teste combinado ou megatestes – teste de tolerância à insulina, do LHRH e do TRH – (3), do glucagon (2), teste de tolerância à glicose (GTT, 2), ITT (2) e teste do LHRH (1)]. Os pacientes não tomaram glicocorticóides ou outra droga que poderia interferir com a função adrenal, como o etomidato, por um período mínimo de um mês. Os testes foram realizados entre os meses de março e junho de 2003.

3.2.2 Grupo de pacientes

Os pacientes tiveram uma avaliação clínica inicial, onde foram obtidos anamnese, exame físico geral e especial e anotados: peso, estatura, Pressão Arterial (PA), estágio puberal de Tanner (*apud* Colli, 2002) e sinais de infecção (Anexo G).

A seguir, os pacientes foram alocados aleatoriamente, por meio do programa estatístico¹ em dois grupos, onde foi administrado prednisona ou dexametasona nas doses usuais para LLA - 40 mg/m²/dia ou 6 mg/m²/dia, respectivamente, três vezes ao dia. O glicocorticoide administrado só foi conhecido ao final do estudo.

O tratamento quimioterápico seguiu o protocolo GBTLI - 99 nas fases de indução, consolidação, intensificação e consolidação tardia. As drogas antineoplásicas utilizadas, bem como seus efeitos colaterais estão apresentados no Anexo A.

Os testes do ACTH em baixa dose foram realizados antes e a cada sete dias (em média) por oito semanas após suspensão abrupta do glicocorticoide, ou seja, após a fase *indutória da remissão*, durante as fases de *consolidação* e *intensificação*. Os mesmos foram realizados nos dias de quimioterapia e/ou coleta de exame de controle do tratamento da leucemia. Foram anotados: dados clínicos e laboratoriais, sinais ou sintomas de infecção e/ou estresse, necessitando ou não de internações durante este período.

Na Figura 2, a seguir, será mostrado o esquema de realização dos testes do ACTH.

¹ Instat 3.1, GraphPad

Figura 2 - Representação esquemática dos momentos da realização dos testes do ACTH em pacientes em uso de prednisona ou dexametasona

3.2.3 Teste do ACTH em baixa dose

O ACTH² foi diluído em frascos de vidro com solução fisiológica a 0,9% na concentração de 5 µg/ml e mantido refrigerado a 4°C, por um período de até quatro meses, conforme os critérios de Dickstein *et al.* (1991). No dia do teste, após venóclise e manutenção com soro fisiológico, o ACTH foi administrado na dose de 1,0 µg/m² seguida de coleta de sangue nos tempos -15', 0 e 30 minutos para dosagem de cortisol. O teste foi realizado entre 8h00 e 10h30 e a superfície corpórea, calculada segundo a seguinte fórmula de Mosteller (1987):

$$\sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

O material foi centrifugado e acondicionado em tubos apropriados a -20°C para dosagem posterior.

² Synacthen®, 250 µg / frasco.

3.2.4 Dosagem de cortisol

O cortisol foi dosado pelo método imunofluorimétrico³. O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 1,5% e 2,3% para valores médios e altos, respectivamente. O coeficiente de variação interensaio foi de 1,8% e 2,7% para valores médios e altos, respectivamente.

3.3 Variáveis de Estudo

As variáveis de estudo foram:

- Características demográficas, sexo, idade e antropometria.
- Características clínicas, tipo de LLA, presença de infecção e/ou estresse.
- Medicamentos: prednisona, dexametasona.
- Tempos de estudo (em dias): Pré, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 e 56 após suspensão abrupta do medicamento.

3.4 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada com os programas InStat 3,1 GraphPad e Statistica 8.0.

A descrição das amostras foi feita por meio de média, desvio-padrão, mediana e valores máximo e mínimo. O padrão de resposta de cortisol foi avaliado por meio da média e respectivo intervalo de 95% de confiança. O ponto de corte foi calculado pelo valor da média de pico de cortisol menos 1,96 desvios-padrão.

³ DELFIA - WALLAC, Turku, Finlândia

Para verificar se a variável cortisol apresentava distribuição normal, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. E para avaliar se as variâncias são constantes, usou-se o teste de Bartlett.

As diferenças das médias de cortisol entre os tempos -15, 0 e 30 min, no grupo controle foi feito pela Análise de Variância a um fator (“ANOVA”) e pelo teste Tukey-Kramer de comparações múltiplas.

As diferenças das médias de pico de cortisol pós-estímulo com ACTH foram avaliadas pela Análise de Variância a um fator (“ANOVA”) tanto no Grupo Pred quanto no grupo Dexametasona.

Foi utilizada Análise de Variância a dois fatores (“Two-Way ANOVA”) para verificar se houve diferença entre as médias e pico de cortisol ao longo do tempo (um fator, medida repetida) entre os Grupos Pred e Dexametasona (outro fator, medida independente).

Foi analisada a associação entre a presença de infecção com nível de pico de cortisol nos Grupos Pred e Dexametasona pelo teste exato de Fisher.

Foi considerado nível de significância $p < 0,05$.

4.1 Padrão de Resposta no Grupo-Controle

Este grupo constituiu-se de 16 crianças e adolescentes com média de idade de 8 anos ($\pm$ DP = 2,7 anos), mediana de 8 anos (variação: 2,4 a 12,8 anos), (9 F: 7 M).

A Tabela 4 e Gráfico 1 apresentam os resultados dos valores de cortisol nos tempos -15', 0 e 30', bem como o intervalo de confiança de 95% da média das crianças e adolescentes do grupo-controle.

Tabela 4 - Valores de cortisol ($\mu\text{g/dL}$), valor médio e intervalo de 95% confiança nos tempos -15', 0 e 30' após estímulo com ACTH em baixa dose nas crianças do grupo-controle

Gráfico 1 - Níveis médios de cortisol e respectivos intervalos de 95% de confiança nos tempos -15', 0 e 30' após ACTH

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de nível de cortisol ao longo do tempo ($p_{(ANOVA)} < 0,001$). Pelo teste de Tukey-Kramer para comparações múltiplas, não foi observada significância nas médias entre os valores de cortisol nos tempos -15' e 0. No entanto, houve diferenças das médias de cortisol entre os tempos -15' e 30' e entre os tempos 0 e 30' ($p < 0,05$).

4.2 Determinação do Nível de Corte

O nível de corte de cortisol foi de 14,20 µg/dL calculado por: média de pico de cortisol aos 30' menos 1,96 DP, ou seja, $21,98 - 1,96 \times 3,96 = 14,20$ µg/dL.

4.3 Quadro Clínico dos Pacientes do Grupo Pred

Dezesseis pacientes fizeram parte deste grupo. A idade média foi de 8 anos (DP: 4,4 anos) e mediana, de 7 (variação de 1,7 a 15,9 anos); 13F:3M. Oito pacientes apresentavam diagnóstico de LLA RB e oito, diagnósticos de LLA AR. O índice z de peso variou de -2 a 1,66 e o índice z de altura, de -2,34 a 2,55. A paciente com baixa estatura (z de altura: -2,34) apresentava Síndrome de Down. Onze pacientes eram impúberes e cinco já haviam entrado em puberdade.

4.3.1 Resultados dos testes do ACTH – Grupo Pred

Os pacientes realizaram os testes sem terem apresentado efeito colateral.

Na Tabela 5 estão apresentados os resultados dos testes do ACTH realizados em todos os momentos.

Tabela 5 - Estatística descritiva das médias de pico de cortisol (µg/dL) e intervalo de 95% de confiança nos vários testes realizados após estímulo com ACTH em baixa dose em pacientes com LLA em uso de Pred

Nome	Pré	Dias Pós								
		7	14	21	28	35	42	49	56	
ACMS	15,29	13,86	21,42	15,62	20,00	15,40	21,82	–	14,34	
BPM	16,09	7,89	11,02	14,39	16,84	21,98	–	16,11	15,51	
CBT	19,41	17,30	22,13	6,68	15,01	14,08	13,83	14,29	11,32	
CRAP	10,00	16,94	18,08	20,93	23,23	21,48	35,48	35,48	35,54	
FEG	18,80	14,51	18,11	23,30	20,36	18,63	8,16	16,81	13,73	
FORS	15,70	9,31	8,41	10,90	14,21	13,90	13,72	10,79	16,41	
GSAB	27,57	13,59	18,13	21,45	–	–	–	13,30	21,72	
JLS	21,27	9,60	11,95	–	9,17	23,59	18,61	19,21	13,42	
JSV	25,28	–	2,16	1,18	13,54	12,27	18,31	13,54	14,72	
KAZ	23,19	17,86	17,38	21,30	20,48	23,85	19,83	23,45	20,00	
LAO	17,40	30,18	32,29	21,78	9,22	23,80	16,56	21,30	28,63	
LSS	15,40	–	9,13	13,03	11,78	12,99	10,40	12,80	11,16	
LVM	22,41	23,61	18,61	21,46	–	21,60	10,65	28,25	20,97	
NEO	14,95	15,70	–	17,12	19,82	21,05	26,96	24,70	22,84	
RSS	24,30	6,92	–	13,12	12,83	–	19,88	9,30	11,20	
SSBN	18,40	13,83	21,65	20,32	18,34	–	15,38	–	19,63	
Média	19,09	15,08	16,46	16,16	16,06	18,83	17,83	18,52	18,20	
DP	4,63	6,23	7,45	6,43	4,46	4,65	7,13	7,39	6,75	
Intervalo de	21,56	18,68	20,76	19,71	18,64	21,79	13,71	22,79	21,79	
confiança	16,62	11,48	12,16	12,60	13,48	15,88	21,84	14,26	14,60	

DP: Desvio-Padrão; –: não-realizado; destacado em **negrito**: valores responsivos

Nove pacientes não realizaram totalmente os testes em todos os tempos predeterminados. São eles:

- LSS não compareceu no teste 7 pós.
- GSAB não realizou o teste nos dias 28, 35 e 42 pós por ter chegado depois do meio-dia para controle do tratamento da neoplasia e quimioterapia.
- JSV não compareceu no teste dia 7 pós.
- SSBN não compareceu nos dias 35 e 49 pós por ter chegado depois do meio-dia para controle hematológico e tratamento antineoplásico.
- JLS chegou à tarde do dia 7 dias pós.
- BPM viajou durante a semana do teste do dia 49 pós.
- LVM não compareceu no dia 28 pós.
- ACMS não compareceu no dia 49 pós.
- NEO não compareceu no dia 14 pós por ter recebido alta de internação no dia anterior.

A paciente ACMS estava em uso de Acetato de Leuprolide 3,75 mg, por via intramuscular, para tratamento de puberdade precoce ao diagnóstico.

O Gráfico 2 apresenta as médias e respectivos intervalos de 95% de confiança.

Gráfico 2 - Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes de ACTH em baixa dose nos tempos realizados nos pacientes em uso de Pred

A análise de variância comprovou que não houve variação das médias dos valores de pico de cortisol em todos os momentos realizados ($p = 0,570$), não havendo necessidade de realizar teste de Tukey.

4.3.2 Avaliação de pico de cortisol nos testes e evolução clínica

4.3.2.1 Comparação de pico de cortisol no Grupo Pred com nível de corte

Os valores de pico de cortisol obtidos no teste do ACTH em baixa dose nos momentos realizados foram comparados com o nível de corte de $14,20 \mu\text{g/dL}$ obtido no grupo-controle.

No Gráfico 3 são apresentados os valores de pico de cortisol obtidos pelos pacientes que utilizaram Pred nos testes realizados.

Gráfico 3 - Níveis de pico de cortisol (µg/dL) nos testes realizados e comparação com nível de corte pelos pacientes que receberam Pred

As linhas pontilhadas em vermelho delimitam os picos de cortisol do Grupo Pred

Dos 16 pacientes que tomaram Pred, um não respondeu ao teste Pré (CRAP). Com relação à resposta de pico de cortisol nos tempos realizados, observou-se que:

- LSS teve valores não-responsivos em todos os testes que fez.
- CBT teve pico não-responsivo nos testes 21 e 56 dias pós.
- FEG não respondeu no teste 42 dias pós.
- GSAB não respondeu no teste 7 e 49 dias pós.
- JSV respondeu aos testes 42 dias e 56 dias pós.
- SSBN apresentou um pico não-responsivo no teste 7 dias pós.

JLS teve picos de cortisol abaixo do nível de corte nos testes 7, 14, 28 e 56 dias pós.

- LVM não respondeu ao teste 42 dias pós.
- FORS apresentou picos responsivos nos testes 28 e 56 dias pós.
- RSS apresentou pico responsivo no teste 42 dias pós.
- LAO apresentou valor de pico de cortisol abaixo do nível de corte no teste 28 dias pós.
- ACMS não respondeu ao teste 7 dias pós.

Durante o período de observação de oito semanas após a administração de Pred, os pacientes não apresentaram sinais clínicos de insuficiência adrenal.

4.3.2.2 Resposta ao teste e presença de infecção e/ou estresse

Durante o período de acompanhamento, foram anotados processos infecciosos e/ou de estresse que os pacientes apresentaram no decorrer do dia de teste ou da semana que precedeu a realização do mesmo.

Estes eventos foram caracterizados por quadro de febre, acompanhado ou não de neutropenia, ou quadro tromboembólico que necessitasse de internação.

Durante o período de indução, o paciente JSL apresentou episódio de BCP, sendo internado por nove dias, recebendo antibioticoterapia específica. O paciente FORS foi internado por episódio de neutropenia febril e BCP por oito dias. Além disso, teve dois episódios de neutropenia febril, ficando internado por dois e três dias respectivamente.

No Quadro 1 são apresentados um quadro clínico referente a estes processos e os respectivos valores de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) pós-ACTH em baixa dose nos pacientes que receberam Pred, após a corticoterapia.

Quadro 1 - Relação de eventos de infecção e/ou estresse na semana dos testes dos pacientes do Grupo Pred e níveis de pico de cortisol nos momentos realizados

Nome	Dias Pós-Pred	Evento	Pico de Cortisol (µg/dL)
ACMS	14	Neutropenia febril, internada por 4 dias	21,42
BPM	7	Neutropenia febril, internação por 4 dias, alta há 3 dias	7,89
BPM	28	Celulite, internação há 5 dias por 5 dias	16,84
CRAP	56	Febre	35,5
FORS	7	Neutropenia febril, internação há 6 dias, alta há 3 dias	9,31
GSAB	14	Neutropenia febril	18,13
GSAB	21	Neutropenia febril, internação por 4 dias, alta há 3 dias	21,45
JLS	56	Neutropenia febril, internação por 4 dias, alta há 1 dia	13,4
LAO	56	Febre há 4 dias + diminuição do apetite	28,63
LVM	35	Febre e vômito	21,6
LVM	42	Neutropenia febril internada há 7 dias por 3 dias	
NEO	7	Internada há 6 dias por TVP	15,7
NEO	14	Internada há 14 dias por TVP, alta há 1 dia	-
RSS	42	Febre há um dia (39°C), diarreia e vômitos	19,88
RSS	49	Febre + neutropenia febril + diarreia - internado há 7 dias por 4 dias	9,3

Dez pacientes apresentaram 12 processos febris e/ou infecciosos, sendo que em nove deles houve necessidade de internação. Um apresentou fenômeno tromboembólico, recebendo medicação anticoagulante, e quatro tiveram mais de um episódio (GSAB, BPM, RSS e NEO), perfazendo 15 episódios de estresse.

Depreendeu-se que, destes 15 episódios, quatro pacientes realizaram teste do ACTH em baixa dose no momento do ou logo após o episódio de estresse e tiveram pico de cortisol durante a realização do teste menor que 14,20 µg/dL, sem terem apresentado, como mencionado anteriormente, sinais

clínicos de insuficiência adrenal e se recuperaram de forma adequada destes eventos. Um deles (NEO) não realizou teste do ACTH, pois teve alta hospitalar um dia antes, tendo feito quimioterapia nesse dia.

Onze por cento (10/93) dos pacientes do Grupo Pred apresentaram teste positivo e presença de infecção e/ou estresse. Dezesesseis por cento (6/37) deles apresentaram infecção, porém não responderam ao teste.

O teste exato de Fisher comprova que não houve diferença entre a porcentagem de infecção e/ou estresse entre o grupo que respondeu e aquele que não respondeu ao teste no Grupo Pred, respectivamente, 11% e 16% (p: 0,389) (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação entre resposta de pico de cortisol e presença de processo infeccioso e/ou estresse nos pacientes que receberam Pred

Infecção e/ou Estresse	Teste Responsivo	Teste Não-Responsivo	Total
Presente	10	6	16
Ausente	83	31	114
Total	93	37	130

4.4 Quadro Clínico dos Pacientes do Grupo Dexa

Treze pacientes (4 F: 9 M) fizeram parte deste grupo, cujas idades foram de 5,3 anos (DP: 3,6 anos) e mediana de 4,2 anos (variação 1,8 a 14,3 anos). Todos eles eram impúberes, exceto um, que já havia iniciado a puberdade.

4.4.1 Resultados dos testes do ACTH no Grupo Dexa

Na Tabela 7 e Gráfico 4 estão os valores de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) em todos os tempos realizados.

Tabela 7 - Estatística descritiva das médias de pico de cortisol (µg/dL) e intervalo de 95% de confiança nos vários testes realizados após estímulo com ACTH em baixa dose em pacientes com LLA em uso de Dexametasona

Nome	Pré	Dias									
		7	14	21	28	35	42	49	56		
APS	22,71	6,21	14,64	14,82	16,49	16,06	10,25	20,30	21,53		
BAM	27,90	3,85	8,49	7,91	18,61	22,71	13,55	7,68	10,68		
BGL	22,90	—	—	10,61	17,10	12,80	15,01	9,10	16,84		
CAS	17,50	17,31	—	10,41	6,47	11,84	10,70	11,10	6,40		
GHT	11,86	—	17,75	13,63	19,32	7,30	7,33	9,30	2,87		
GNA	18,45	16,68	14,82	16,28	—	18,92	15,17	18,91	14,89		
ILVS	12,13	—	16,72	20,33	18,52	15,48	10,25	—	19,22		
JVNS	27,68	14,16	18,56	17,54	15,08	19,92	19,92	20,00	17,93		
MVPS	22,41	21,02	22,46	17,88	14,36	18,06	16,34	20,88	17,39		
TFO	24,17	19,88	—	15,61	18,03	17,22	20,59	18,18	14,24		
VAG	12,80	24,77	22,39	18,11	23,01	16,94	17,51	18,71	18,71		
VMS	18,86	26,75	26,50	18,20	22,01	22,49	24,35	23,70	25,26		
WJ	22,01	12,53	18,00	27,57	18,75	24,44	20,40	16,48	13,40		
Média	20,11	16,32	18,03	16,07	17,31	17,24	15,49	16,20	15,34		
DP	5,43	7,40	5,00	5,01	4,22	4,76	5,01	5,42	6,05		
Intervalo de confiança	23,39	21,61	21,61	19,10	19,97	20,12	18,52	19,64	18,99		
	16,82	11,02	14,45	13,04	14,63	14,36	12,46	12,75	11,68		

DP: Desvio-Padrão; —: não-realizado; destacado em **negrito**: valores responsivos

Os seis pacientes mencionados a seguir não realizaram totalmente os testes em todos os tempos predeterminados. São eles:

- BGL compareceu após o meio-dia para realização dos testes nos dias 7 e 21 pós.
- CAS não compareceu ao teste 14 dias pós, pois tinha recebido alta de internação dois antes do teste.
- GHT não compareceu para realizar o teste 7 dias pós.
- TFO não compareceu ao teste 14 dias pós, pois tinha recebido alta no dia anterior.
- ILVS não compareceu ao teste do dia 7 pós por estar internado devido à citomegalovirose e não compareceu no dia 49 pós por ter recebido alta um dia antes por internação prévia devido à leucopenia.
- GNA não compareceu para realizar o teste 28 dias pós, pois nesta semana não fez tratamento antineoplásico

Gráfico 4 - Médias e respectivos intervalos de confiança de 95% das médias de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) nos testes de ACTH em baixa dose nos tempos realizados nos pacientes em uso de Dexa

Segundo a análise de variância, não houve variação das médias dos valores de pico de cortisol em todos os momentos realizados ($p = 0,462$).

4.4.2 Avaliação de pico de cortisol nos testes e evolução clínica

4.4.2.1 Comparação de pico de cortisol no Grupo Dexa com nível de corte

No Gráfico 5 são apresentados os valores de pico de cortisol obtido pelos pacientes que utilizaram dexametasoma nos testes realizados, bem como o nível de corte de 14,20 µg/dL, já citado anteriormente.

Gráfico 5 - Níveis de pico de cortisol (µg/dL) nos testes realizados e comparação com o nível de corte pelos pacientes que receberam Dexametasona

As linhas pontilhadas em vermelho delimitam os picos de cortisol do Grupo Dexametasona

O Gráfico 5 indica que três pacientes (GHT, VAG e ILVS) não responderam ao teste Pré, no entanto, apresentaram resposta adequada nos testes após o uso da dexametasona.

Na avaliação da resposta de pico de cortisol após a corticoterapia, comparando-se com nível de corte, constatou-se que:

- CAS apresentou resposta de pico de cortisol no teste 7 dias depois e não respondeu nos testes seguintes.
- GHT apresentou pico responsivo apenas nos testes do 14 e 28 dias pós.
- JVNS não respondeu ao teste 7 dias pós.
- ILVS não respondeu ao teste 42 dias pós.
- BAM teve respostas adequadas de pico de cortisol nos testes 28 e 35 dias pós.
- APS não respondeu aos testes 7 e 42 dias pós.
- WJ não respondeu aos testes 7 e 56 dias pós.

4.4.2.2 Resposta ao teste e presença de infecção ou estresse

As mesmas observações obtidas no Grupo Pred também o foram nos pacientes tratados com dexametasona.

Na fase de indução, o paciente BGL apresentou neutropenia febril e abscesso peritonsiliano, ficando internado por 10 dias. O paciente ISLVS teve quadro de neutropenia febril, ficando internado por dois dias.

No Quadro 2 apresentam-se um quadro clínico referente a estes processos e os respectivos valores de pico de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) pós-ACTH em baixa dose nos pacientes que receberam dexametasona pós corticoterapia.

Quadro 2 - Relação de eventos de infecção e/ou estresse na semana dos testes dos pacientes do Grupo Dexa e níveis de pico de cortisol nos momentos realizados

Nome	Dias Pós-Dexa	Evento	Pico de Cortisol (µg/dL)
BAM	28	Apatia, diminuição da alimentação e vômitos há um dia	18,61
BAM	35	Mucosite	22,71
BGL	35	Febre há dois dias	12,80
BGL	56	Febre há dois dias	16,84
		Neutropenia febril: internado há 7 dias durante 3 dias	
CAS	7		17,31
GHT	28	Febre há 3 dias	19,32
ILVS	14	Internado há 6 dias por citomegalovirose	16,72
ILVS	21	Internado por CMV por 14 dias: alta há um dia	20,33
ILVS	49	Leucopenia febril por 4 dias: alta há um dia	—
		Neutropenia febril: internado há 6 dias durante 4 dias	
JVNS	14		18,56
MVPS	7	Febre há dois dias	21,02
		Neutropenia febril: internada há sete dias durante seis dia	
MVPS	14		22,46
TFO	14	Internada por 4 dias: alta no dia do teste.	—
VAG	7	Celulite periorbitária: internado durante 10 dias	24,77
VMS	21	Neutropenia febril: internada por uma semana	18,20

Dez pacientes que apresentaram episódios febris e/ou infeccioso os necessitaram de internação. Utilizou-se antibioticoterapia em sete deles. Três apresentaram mais de um episódio infeccioso (BGL, ILVS e MVPS). Um deles (BAM) apresenta um quadro inicial de prostração e diminuição do apetite, seguido de mucosite, que se prolongou durante a semana dos testes 28 e 35 dias pós. Seus níveis de pico de cortisol, nestes dias, foram de 18,61 µg/dL e de 22,71 µg/dL, respectivamente.

Dois pacientes (ILVS e TFP) não realizaram o teste do ACTH, pois tiveram alta hospitalar um dia antes ou no dia do teste, não comparecendo para realizá-lo. Um apresentou pico de cortisol menor que 14,2 µg/dL, contudo, evoluiu sem intercorrências clínicas durante os episódios.

Não houve reposição com glicocorticóide durante o período de estudo.

Doze por cento (11/90) dos pacientes do Grupo Dexametasona apresentaram teste responsivo e presença de infecção e/ou estresse. Vinte e seis por cento (8/30) deles não responderam ao teste e apresentaram infecção e/ou estresse.

O teste exato de Fisher revelou que não houve diferença entre a porcentagem de infecção entre o grupo que respondeu e aquele que não respondeu ao teste no Grupo Dexametasona, respectivamente, 14% e 26% ($p = 0,155$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação entre resposta de pico de cortisol e presença de processo infeccioso e/ou estresse nos pacientes que receberam Dexametasona

Infecção	Teste Responsivo	Teste Não-Responsivo	Total
Presente	11	8	19
Ausente	69	22	91
Total	80	30	110

4.5 Comparação dos Picos de Cortisol ao Longo do Tempo nos Dois Grupos

Na comparação das médias dos picos, a análise de variância para dois fatores registrou não haver diferença significativa entre os valores das médias dos picos de cortisol nos dois grupos comparando em cada teste realizado ($p > 0,05$).

O Gráfico 6 apresenta os valores de pico de cortisol nos testes realizados para os dois grupos:

Gráfico 6 - Estatística descritiva dos valores de média de pico de cortisol (µg/dL) e intervalo de 95% de confiança da média nos Grupos Pred e Dexa em todos os momentos realizados

4.6 Comparação de Infecção (e/ou estresse) entre os Grupos

Foi realizado teste exato de Fisher comparando a presença ou não de processo infeccioso ou estresse entre os dois Grupos: Pred e Dexa.

Não houve diferença entre a porcentagem de infecção e/ou estresse entre os Grupos Pred e Dexa, respectivamente, 12% e 17% ($p = 0,359$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação de presença de infecção e/ou estresse entre os Grupos Pred e Dexa

Infecção	Pred	Dexa	Total
Presente	16	19	35
Ausente	114	91	205
Total	130	110	240

Trabalhos controversos têm sido relatados apontando a vantagem da dexametasona na fase de indução da quimioterapia da LLA em crianças. (Van der Berg *et al.*, 1995; Silverman *et al.*, 2001; Bostron *et al.*, 2003). Por outro lado, Hurwitz *et al.* (2000) e Mantadakis *et al.* (2004) descreveram risco maior no uso da dexametasona para estas crianças.

O presente trabalho permitiu comparar o uso de prednisona e dexametasona após a indução através de uma avaliação hormonal, que permitiu acrescentar dados a uma decisão oncológica.

5.1 Teste do ACTH

O uso do teste da ACTH em baixa dose foi escolhido com base em estudos anteriores, que relataram recuperação precoce da porção hipofisária seja por meio do teste do CRH (Briggel *et al.*, 1992; Kuperman *et al.*, 2001), seja através do ITT (Schlaghecke *et al.*, 1992).

O teste do ACTH em baixa dose apresenta boa correlação ($r: 0,91 - 0,93$) com o ITT (Rasmusson *et al.* 1996), sendo mais sensível que o teste clássico de ACTH na detecção de formas mais sutis de insuficiência adrenal. Não tem efeitos colaterais como o ITT (devido à hipoglicemia), podendo ser realizado de forma mais rotineira.

Embora haja variação na dose utilizada por vários autores como 1,0 µg/1,73m² (Weintrob *et al.*, 1998), 0,5 µg/1,73m² (Agwu *et al.*, 1999), utilizou-se a dose de 1,0 µg/m² preconizada por Dickstein *et al.* (1997) e Rose *et al.* (1999).

Inicialmente, realizou-se o teste do ACTH na dose acima em crianças e adolescentes que não apresentavam suspeita clínica de alteração no eixo HHSR, conforme Dickstein (2001) sugeriu, a fim de se estabelecerem valores de normalidade locais.

O teste não apresentou efeitos colaterais e os resultados indicaram como nível de corte o valor de 14,20 µg/dL e que ele foi determinado considerando-se o valor da média de pico de cortisol -1,96 DP do grupo-controle. Este valor está abaixo daquele utilizado como referência de 18,0 µg/mL, conforme Dickstein *et al.* (1991, 1997), Thaler e Blevins (1998), Rose *et al.* (1999), Petersen *et al.* (2003) e Mahachoklertwattana *et al.* (2004). Este valor foi originalmente proposto por Greig *et al.* (1969).

Por outro lado, Abdu *et al.* (1999) propuseram o valor de 21,7 µg/dL como nível de corte. Todavia, Kannisto *et al.* (2000), na avaliação de crianças asmáticas tratadas com glicocorticóides inalatórios, calcularam como nível de corte a média - 2 DP dos valores de pico de cortisol após teste do ACTH na dose de 0,5 µg/1,73m², antes do tratamento, e chegaram ao valor de 11,96 µg/dL. Apesar de diferentes autores relatarem diferentes pontos de corte indicativos de resposta adrenal ao ACTH em baixa dose, baseados em nosso grupo-controle, determinou-se o nível de 14,2 µg/dL, sendo ele utilizado como critério da resposta adrenal.

5.2 Avaliação do Resultado do Teste do ACTH em Baixa Dose em Ambos os Grupos

A avaliação da supressão e recuperação do eixo em pacientes com neoplasias foi realizada em vários estudos, fazendo uso de vários métodos de avaliação.

Spiegel *et al.* (1979) aplicaram o teste do ACTH clássico para avaliar a função adrenal em um grupo de 14 pacientes, adultos e crianças, que receberam prednisona em dose variada (40 a 100 mg/m²/dia) e por tempo também variado (uma, duas e quatro semanas) para tratamento de vários tipos de neoplasias. Dos 14 pacientes, nove recuperaram a função adrenal até sete dias após a suspensão do glicocorticóide. Este estudo tem como característica não apresentar homogeneidade na dose e no tempo do glicocorticóide utilizado, bem como ter sido utilizado em vários tipos de neoplasias.

Já Lightner *et al.* (1981) analisaram o nível de cortisol basal em crianças e adolescentes com LLA que utilizaram prednisona na dose de 2,0 mg/kg/dia por um mês. O nível atingiu a normalidade em até nove dias após a suspensão abrupta da prednisona. Não houve sinais clínicos de insuficiência adrenal.

Felner *et al.* (2000) realizaram o teste do ACTH clássico em 10 crianças que receberam dexametasona (6 mg/m²/dia) por 28 dias. Garantiram que sete delas apresentaram recuperação da resposta da reserva adrenal após quatro semanas e as outras três, após oito semanas de suspensão abrupta. Além disso, consideraram 18,0 µg/dL com resposta adequada.

Previamente, mostrou-se uma recuperação precoce das porções hipofisária e parcial da porção adrenal do eixo HHSR em nove de 15 crianças e adolescentes após a utilização da dexametasona, 6 mg/m²/dia, por 42 dias, durante a fase de indução da terapia de LLA, com suspensão abrupta do

glicocorticóide. Foi utilizado o teste do CRH e não houve sinais clínicos de insuficiência adrenal (Kuperman *et al.* 2001).

Cunha *et al.* (2004) concluíram em seu estudo que houve recuperação da porção adrenal, utilizando também o teste do CRH em crianças com LLA até 30 dias de uso de dexametasona por quatro semanas, na dose de 6 mg/m²/dia, com retirada paulatina.

Petersen *et al.* (2003) avaliaram a porção adrenal através do teste do ACTH clássico em 17 crianças e adolescentes que receberam prednisolona (60 mg/m²/dia) por cinco semanas e/ou dexametasona na dose de 10 mg/m²/dia durante a fase de reindução por três dias. Houve suspensão paulatina dos glicocorticóides. Os pacientes foram submetidos ao teste a cada duas semanas e repetido a cada três a cinco semanas em caso de níveis de pico de cortisol abaixo de seu nível de corte (18,0 µg/dL). Depreenderam que três pacientes mantiveram níveis de cortisol baixos até oito meses de avaliação. Um fator que pode influenciar esta resposta é a avaliação da resposta da adrenal em diferentes fases do tratamento antineoplásico (indução e intensificação) utilizando prednisolona e dexametasona em doses maiores que as usadas no presente estudo.

Mahachoklertwattana *et al.* (2004) estudaram a função adrenal em 24 crianças que foram tratadas com prednisolona (40 mg/m²/dia) por 28 dias seguida da administração de dexametasona, quatro semanas após a fase de indução da remissão, por uma semana, a cada quatro semanas. Realizaram teste do ACTH, 1 µg EV, a cada quatro semanas até 20 semanas, o qual foi repetido se os níveis de cortisol após o pico estivessem abaixo de 18,0 µg/dL. Das 24 crianças, houve uma recuperação adrenal progressiva em 21 delas,

após 20 semanas de observação. Neste estudo também se fez uma análise utilizando glicocorticóide em momentos diferentes.

Como visto acima, os trabalhos fazem uso de vários critérios de avaliação e comparam glicocorticóides em doses diferentes das preconizadas neste estudo. Um outro fator a ser considerado é que nos estudos de Felner *et al.* (2000), Petersen *et al.* (2003) e Mahachoklertwattana *et al.* (2004) não foi repetido o teste nas crianças que responderam, para verificar se houve persistência da resposta de pico de cortisol, como no presente estudo.

Nesse trabalho, procurou-se realizar o teste do ACTH em baixa dose no decorrer de oito semanas após a indução, a fim de evitar a interferência de outro glicocorticóide durante a reindução. A dose dos glicocorticóides utilizados seguiu o protocolo GBTLI LLA-99.

Nesse estudo registrou-se que não houve diferença na resposta ao teste do ACTH em baixa dose no Grupo Pred ao longo do tempo nos dias em que ele foi realizado. Da mesma forma, este resultado também ocorreu com o Grupo Dexametasona.

Como a dexametasona tem uma meia-vida biológica maior (Meikle e Tyler, 1977; Schimmer e Parker, 2001, Kuperman, 2002), esperar-se-ia uma recuperação mais precoce dos pacientes do Grupo Pred em relação ao do Dexametasona. No entanto, houve uma recuperação equivalente em ambos os grupos.

Os trabalhos de Spiegel *et al.* (1979) e Lightner *et al.* (1981) asseguram uma recuperação dos níveis de cortisol em até cerca de uma semana nos pacientes que receberam prednisona.

O estudo de Cunha *et al.* (2004) apontou uma recuperação em até um mês com o uso de dexametasona.

Entretanto, em nosso estudo, observou-se uma resposta adrenal semelhante tanto no grupo de pacientes que usou prednisona quanto naquele que utilizou dexametasona. Não houve alteração no comportamento da resposta de cortisol em ambos os grupos.

5.3 Pico de Cortisol nos Grupos Pred e Dexa

Como já comentado anteriormente, o pico de cortisol foi definido como 14,20 µg/dL. Procurou-se realizar os testes ao longo de oito semanas para verificar qual o comportamento dos níveis de pico de cortisol ao longo deste período. Pelas próprias características do tratamento da LLA, onde situações emergenciais se impõem, oito dos 16 pacientes do Grupo Pred e seis dos 13 pacientes não realizaram os testes em todos os tempos.

Ao serem analisados os resultados de pico de cortisol, observou-se que dos 16 pacientes do Grupo Pred, somente um (CRAP) não respondeu ao teste Pré. Uma possível explicação seria a de que algum problema na amostra poderia ter influenciado o resultado, ou, apesar de todos os cuidados, a quantidade de ACTH administrada não teria sido suficiente, ou erros pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos de uma dosagem ou até mesmo intrínsecos ao paciente no momento do teste.

Todavia, cabe ressaltar que este paciente respondeu aos testes depois da corticoterapia. A avaliação de pico de cortisol após a quimioterapia mostrou que apenas um paciente do Grupo Pred não respondeu em todos os tempos. Contudo, este paciente não apresentou processos infecciosos durante o período de estudo. Dez deles apresentaram valores de pico de cortisol responsivos seguidos de valores abaixo do nosso nível de corte.

No Grupo Dexametasona, apenas dois não responderam ao teste no tempo Pré. Um respondeu ao teste no dia 7 pós, mas não nos testes subsequentes. Dos 13 pacientes, seis não apresentaram níveis responsivos de pico de cortisol nos tempos realizados. Uma possível explicação seria uma variabilidade individual na resposta adrenal (Henzen *et al. apud* Petersen *et al.*, 2003). Mesmo no ITT, considerado “padrão-ouro” na avaliação do eixo HHSR, há uma diferença na reprodutibilidade dos valores do cortisol. Isto foi demonstrado por Vestgaard *et al.* (1997), que realizaram o ITT duas vezes em 16 voluntários adultos. Houve uma variação de mais de 2,53µg/dL entre os dois testes em cerca de metade dos casos. Uma outra possibilidade seria decorrente do tratamento quimioterápico em si.

Embora as drogas antineoplásicas não interfiram diretamente na supra-renal, um possível efeito inibitório da função adrenal não poderia ser excluído (Petersen *et al.*, 2003).

Lightner *et al.* (1981), Felner *et al.* (2000), Petersen *et al.* (2003) e Mahachoklertwattana *et al.* (2004) não continuaram a realizar teste de avaliação quando houve resposta adequada nos níveis de cortisol. No presente estudo, optou-se por avaliar semanalmente estes pacientes para verificar o comportamento da reserva adrenal ao longo do tempo. Embora tivesse havido uma variação nas respostas, a análise entre os dois grupos registrou um comportamento semelhante.

5.4 Avaliação de Resposta de Pico de Cortisol e Infecção e/ou Estresse

Pelas próprias características do tratamento antineoplásico, os pacientes podem apresentar reações devidas às drogas utilizadas (Anexo A), sendo suscetíveis a processos infecciosos secundários à leucopenia decorrente do tratamento. Outros efeitos descritos são: náusea, vômitos, diminuição do apetite, perda de peso, dores abdominais e mucosite (Cleri e Haywood, 2002).

Tais efeitos podem ser também devido à corticoterapia e podem estar relacionados à síndrome de retirada de corticóide, conforme os trabalhos de Good *et al.* (1959), Amatruda *et al.* (1965), Dixon e Christy (1980), Sullivan (1982) e Saracco *et al.* (2005). Esta síndrome pode apresentar os mesmos sintomas que os secundários ao tratamento antineoplásico.

Uma preocupação decorrente da retirada abrupta de glicocorticóides é a presença de estresse, infeccioso ou não, e a integridade do eixo HHSR em reagir a esse estresse, conforme já descreveram Fraser *et al.* (1952) e Salassa *et al.* (1953).

Saracco *et al.* (2005) constataram em um estudo comparativo que houve presença da síndrome de retirada de corticóide nove dias após a retirada paulatina em 18 de 35 crianças que receberam prednisona (60 mg/m²/dia) ou em 20 de 28 crianças que receberam dexametasona (10 mg/m²/dia) na fase de indução, segundo o Protocolo AIEOP ALL 2000. Em nosso estudo, a retirada dos glicocorticóides foi abrupta e, apesar das doses dos corticóides terem sido menores que no Protocolo acima, não foram encontrados sinais clínicos evidentes da Síndrome no sétimo dia após a suspensão do glicocorticóide.

Lighner *et al.* (1982) mostraram que não houve efeitos colaterais decorrentes da suspensão abrupta de prednisona em seus 13 pacientes

estudados. Igualmente, Spigel *et al.* (1979) também não observaram sinais evidentes de insuficiência adrenal durante o tempo de estudo, sete dias, nos pacientes que receberam prednisona por tempo variado de até 28 dias para tratamento de várias neoplasias.

Felner *et al.* (2000) relataram que, das dez crianças estudadas que receberam dexametasona por 28 dias, cinco foram internadas por febre e neutropenia entre uma e três semanas após a corticoterapia. Quatro delas receberam alta dois dias após a melhora do quadro febril e antibioticoterapia de amplo espectro. Uma permaneceu internada para tratamento de pneumonia por seis dias. Não houve quadro de hipotensão ou sepse. Das cinco, três tinham resposta inadequada ao teste do ACTH clássico até a oitava semana do estudo. As outras duas apresentavam resposta adequada na quarta semana de teste. Não houve diferença estatística entre os grupos com respostas adequada e inadequada e a taxa de hospitalização.

Em trabalho anterior, concluiu-se não haver correlação entre a presença de infecção e a resposta de pico de cortisol no teste do CRH em 15 crianças com LLA que receberam dexametasona, 6mg/m²/dia por 42 dias, com retirada abrupta (Kuperman *et al.*, 2001).

Cunha *et al.* (2004) descreveram a presença de neutropenia febril em 11 crianças no oitavo dia de indução e em outros dois pacientes no vigésimo oitavo dia de indução. Os autores não referem a presença de processo infeccioso após a corticoterapia durante a realização do teste de estimulação com CRH.

Mahachoklertwattana *et al.* (2004) relataram que dos 24 pacientes estudados, quatro tiveram neutropenia entre duas a quatro semanas após a

terapia de indução. Um deles apresentava má perfusão tecidual. Seu nível de cortisol sérico variou entre 5,0 e 14,2 µg/dL no decorrer do episódio febril (resposta inadequada durante a fase de estresse Cooper e Stewart, 2003 *apud* Mahachoklertwattana *et al.*, 2004). Desses quatro, a resposta adrenal ficou adequada 12 semanas após a indução e nos outros três, ela persistiu inadequada até a vigésima semana do estudo.

Em nosso trabalho, houve um total de 30 episódios de infecção e/ou estresse, sendo 15 deles no Grupo Pred e 15 no Dexametasona. No Grupo Pred, destes 15, nove necessitaram de internação, no dia do ou na semana que precedeu ao teste. Destes, dez tiveram resposta adequada aos testes do ACTH em baixa dose. Tais testes foram realizados durante episódio febril ou após a internação. Dos cinco pacientes que não responderam ao teste, quatro tinham episódios de internação recente por neutropenia febril, tendo recebido alta aproximadamente três dias antes dos testes. Um apresentou episódio febril quatro dias antes do teste. Não houve sinais clínicos de insuficiência adrenal nem diferença significativa entre a presença de infecção e a resposta ao teste.

No Grupo Dexametasona, houve 15 episódios de infecção e/ou estresse, sendo que oito pacientes necessitaram de internação. Todos responderam ao teste do ACTH em baixa dose, também realizado no dia do episódio febril ou logo após a alta. Um deles, que apresentou pico de cortisol de 12,80 µg/dL, teve febre dois dias antes do teste. Da mesma forma que para o Grupo Pred, não houve sinais clínicos de insuficiência adrenal nem diferença estatística entre a resposta ao teste e a presença de episódios de estresse.

Embora em um grupo menor, de dez pacientes, utilizando teste do ACTH clássico e, como nível de corte, cortisol > 18,0 µg/dL, Felner *et al.* (2000)

chegaram a resultados semelhantes. Entretanto, eles não continuaram a avaliação quando o resultado chegou ao seu nível de corte.

Mahachoklertwattana *et al.* (2004) relataram um número menor de episódios de neutropenia febril em seus pacientes. O mesmo comentário em relação ao trabalho de Felner *et al.* (2000) também cabe aqui. Os autores não continuaram a avaliação após o nível de cortisol ter atingido o nível de corte de 18,0 µg/dL após ACTH em baixa dose (1,0 µg EV).

Em nosso estudo, dois pacientes faleceram durante a indução com dexametasona. Eles estavam na vigência de neutropenia febril quando apresentaram choque séptico por *E. coli* e *S. aureus*.

Hurwitz *et al.* (2000) referiram uma incidência maior de sepse e óbito por choque séptico em pacientes que utilizaram dexametasona no seu protocolo Dana-Farber Cancer Institute 91-01.

Mantadakis *et al.* (2004) relataram os primeiros casos de sepse em pacientes submetidos à indução com dexametasona na dose de 10 mg/m²/dia no protocolo BFM 2000. Contudo, em estudo anterior, Kuperman *et al.* (2001) mostraram não ter havido quadro de sepse durante a fase de indução em seus 15 pacientes que receberam dexametasona por 42 dias, com suspensão abrupta.

Cunha *et al.* (2004), apesar de diagnosticarem neutropenia febril em 11 das 35 crianças estudadas durante a fase de indução, também com dexametasona, não descreveram episódios de sepse no período de tratamento. Um dado que merece destaque é que, logo após a publicação dos resultados de Hurwitz *et al.* (2000), uma análise de sobrevida de cinco anos feita por Silverman *et al.* (2001) para o protocolo Dana-Farber Cancer Institute 91-01 mostrou resultados favoráveis com a utilização da dexametasona em

substituição à Pred na fase de indução. Estes resultados estão de acordo com os dados apresentados por Bostrom *et al.* (2003) ao estudarem o mesmo fator, sobrevida de cinco anos, no protocolo “National Cancer Institute” 1922.

Em nosso estudo, durante a fase indução, poucos episódios de infecção e/ou estresse foram observados e, após a corticoterapia, pela análise comparativa feita entre os dois grupos, concluiu-se não haver diferença entre eles na frequência de infecção e/ou estresse, de acordo com o teste exato de Fisher. Portanto, os dois glicocorticóides tiveram comportamento equivalente em termos de resposta ao teste do ACTH em baixa dose ao longo do tempo de estudo e em termos de correlação destes resultados com processo infeccioso ou de estresse.

6 CONCLUSÕES

a) Os pacientes dos Grupos Pred e Dexa, na análise intragrupo, apresentaram resposta da reserva adrenal semelhante antes e oito semanas após a suspensão abrupta dos glicocorticóides acima utilizados por um mês na fase de indução.

b) Os pacientes dos Grupos Pred e Dexa, na análise intragrupo, apresentaram resultados semelhantes em relação à incidência de infecção e/ou estresse e a resposta da reserva adrenal no período do estudo.

c) A resposta da reserva adrenal dos Grupos Pred e Dexa na análise intergrupos mostrou resultados semelhantes quando comparados os valores das médias de pico de cortisol entre si.

d) Apesar de dois pacientes terem ido a óbito durante a fase de indução com dexametasona, não houve diferença na frequência de infecção e/ou estresse entre os Grupos Pred e Dexa durante as oito semanas de observação.

Anexo A - Protocolo de tratamento GTBLI - 99 - Esquema de Terapia do Tratamento do LLA - GBTLI LLA - 99)

Drogas usadas nos esquemas

A. Indução

1. Vincristina (VCR): 1,5mg/m/semana EV (dose máxima de 2mg), administrada nos dias 0, 7, 14 e 21 pós.
2. Daunorrubicina (DNR): 25mg/m/semana (infusão de 1 hora), administrada nos dias 0, 7, 14 e 21 pós.
3. L-asparaginase (E.Coli) (L-ASP).
4. 5 000 UI/m²/dia x 9 doses. Iniciar entre os dias 3 a 5 (evitar finais de semana) e administrar três vezes por semana durante três semanas (2^a, 4^a e 6^a-feira). Na eventualidade de reação alérgica, utilizar L-asparaginase de Erwinia na mesma dosagem de 5 000 UI/m²/dia. A ocorrência de pancreatite implica na suspensão definitiva desta droga. Pelo risco de hiperglicemia e distúrbio da coagulação, fazer os respectivos controles duas vezes por semana.
5. Medicação intratecal (MADIT), administrada nos dias 0, 14 e 28 nas doses ajustadas às idades. A dexametasona é mantida na dose de 2mg/m² (dose máxima de 2 mg).

Dose das medicações intratecais:

	Idades			
	< 1 Ano	2 Anos	3 a 8 Anos	> 9 Anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol final (ml)	5.3	6.7	8	10

Drogas Mecanismo da ação	Vincristina (VCR)	Daunomicina	L-asparaginase
	Um alcalóide da vinca derivada da planta pervinca. A vincristina inibe montagem de microtúbulos, causando uma parada na divisão celular na metáfase da mitose. Específico para a fase do ciclo celular nas fases M e S.	Antibiótico antraciclina, a daunomicina liga-se a ácidos nucleicos, intercalando-se entre pares de base de ADN, interferindo com síntese de ADN. Causa inibição da ADN topoisomerase II.	Enzima que inibe a síntese protéica dependente de asparagina. A asparaginase hidroliza asparagina em ácido aspártico e amônia, depletando, desse modo, células tumorais de asparina.
Hematológico	Anemia, leucopenia e trombocitopenia (leve).	Efeitos Colaterais Supressão (toxicidade dose limitante); leucopenia e plaquetopenia, Náusea e vômito, leve a moderado ocorrendo (1 a 2 horas após tratamento); diarréia; mucosite (5 a 7 dias após tratamento).	(Anemia e leucopenia); prolongamento dos fatores de coagulação (Fatores V, VII, VIII, IX, protrombina e fibrinogênio), sangramento fatal, coagulação intravascular disseminada. Náusea, vômitos, anorexia, cólicas, ↓ peso ↑ TGO, TGP, Fosfatase Alcalina e bilirrubina, ↓ albumina, colesterol total e fibrinogênio plasmático; hipoalbuminemia com edema periférico; síndrome de mal absorção; pancreatite (pode ser fatal); hiperglicemia com glicosúria e poliúria (responsiva a insulina e suspensão da droga), cetoacidose diabética.
Renal	Poliúria, disúria e retenção urinária; hiponatremia relacionada à SIADH.	A urina pode estar vermelha (1 a 2 dias); hiperuricemia, disfunções renal e hepática (↑ bilirrubina, TGO e FA).	Azotemia; insuficiência renal aguda; proteinúria; ↑ ácido úrico.
Pulmonar	Broncoespasmo Dispneia progressiva		

Continua

Drogas		Vincristina (VCR)	Daunomicina	L-asparaginase	Conclusão
Cardíaco		Hipotensão e hipertensão; doença coronária e infarto do miocárdio – quando o tratamento é associado radioterapia na região mediastinal.	Cardiotoxicidade, aguda e crônica (dose limitante), fadiga, dispnéia aos esforços e arritmias; mudanças no ECG, durante e após administração da droga, arritmias podendo ser arriscado à vida, cardiomiopatia tardia (dose dependente); pericardite e miocardite	Hipotensão.	
Dermatológico		Alopecia, erupção, necrose tecidual se extravasado.	Alopecia, reação de “flare” a antraciclina, necrose tecidual se extravasado		
Neurológico		↓sensório e parestesia, dor neurítica, fraqueza motora, perda dos reflexos tendíneos profundos, queda do pé; dificuldade no andar, ataxia e paralisia paresia e/ou paralisia dos músculos (músculos extra-ocular e laríngeo mais comuns) controlados por nervos cranianos resulta em dor mandibular, dor faríngea, dor na glândula parótida e/ou paralisias faciais; cegueira cortical transitória e atrofia óptica com cegueira; dor óssea, mialgias, dor nas costas, dor nas pernas, convulsões seguidas por coma tem sido relatadas em crianças.	↑sensibilidade à luz solar, rubor facial, hiperpigmentação do leito ungueal.		Depressão, fadiga, coma, confusão, agitação, alucinação, síndrome semelhante à de Parkinson.
Reprodutivo		Azoospermia e amenorréia em pacientes pós-púberes, podendo ser permanente;			
Hipersensibilidade		Alergia / anafilaxia (raro).	Alergia / anafilaxia.		Reações alérgica/anafilática, erupções cutâneas, urticária, artralgia, desconforto respiratório, constrição laríngea, hipotensão, diaforese, edema, broncoespasmo, perda de consciência.

B.Terapia de Consolidação da Remissão

1. Ciclosfosfamida (CICLO): 1 000mg/m²/dose com infusão endovenosa em uma hora, em regime ambulatorial, se possível. Será administrada no dia 28 de tratamento. Se diurese adequada (> 70% do volume infundido), iniciar a infusão com CICLO, concomitante à hidratação parenteral com mais 2 a 3 litros/m², para correr em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar Furosemide 0,5mg/kg EV 6 e 12 horas após a administração da CICLO. Fazer rigoroso balanço hídrico a cada seis horas. É importante lembrar da oligúria paradoxal, que ocorre cerca de 12 horas após a injeção da CICLO. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã. Na ocorrência de vômitos tardios (> 24 h), manter a hidratação parenteral por mais 24 horas. Administrar antieméticos para uso domiciliar.
2. Uroitexan (MESNA): 300 mg/m² EV/VO nas horas 0 e 4 após o início da infusão da CICLO.
3. 6-Mercaptourina (6-MP): 50mg/m²/dia VO do dia 28 ao 42 de tratamento(total de 14 dias). O medicamento será administrado em horários distantes das refeições, a fim de evitar interferências na absorção da droga.
4. Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dose SC administrada nos dias 30-33 e 36-39 de tratamento.

Drogas	Vincristina (VCR)	Daunomicina	L-asparaginase
Mecanismo da ação	Agente alquilante não-específico do ciclo celular. A ciclofosfamida é ativada por enzimas microssomais hepáticas e que interferem no crescimento de células malignas rapidamente proliferantes. Parece que o mecanismo de ação envolve um "cross-linking" do ADN na célula tumoral. Como a célula continua a sintetizar ARN e proteína, ocorre um desbalanço e ela morre.	É um antagonista antimetabólito ("falso") da purina. Quando convertido em nucleotídeo monofosfato, inibe a síntese protéica "de novo" e, por competir com ribotídeos endógenos, pode parar a síntese de ARN. É específico da fase S do ciclo celular.	Um antimetabólito que é específico para o ciclo celular. Um análogo da pirimidina que afeta rapidamente a divisão celular na fase S. Inibe o desenvolvimento celular da fase G ₁ para a fase S.
Hematológico	Leucopenia com nadir nos dias 8–14 e recuperação nos dias 18–25.	Efeitos Colaterais Imunossupressão leve; leucopenia (nadir 11–23 dias) trombocitopenia (nadir 12 – 21 dias); anemia com alta dose de terapia.	
Gastrointestinal	Náusea e vômito: 2 a 4 horas após pico da dose de 12 horas e persiste até 24 horas; anorexia, estomatite leve, desconforto ou dor abdominal; diarreia, hepatotoxicidade.	Náusea e vômitos leves e raros; anorexia; mucosite e estomatite com infusão contínua e em altas doses; diarreia, hepatite, icterícia (pode ocorrer de 2 a 3 meses após terapia), estase biliar, hiperbilirrubinemia; ↑fostatase alcalina TGO; necrose hepática.	Mielossupressão (dose limitante); após cinco dias contínuos de terapia, leucócitos têm um nadir bifásico, onde o nadir começa em 7-9 dias, com recuperação nos 10 dias seguintes; anemia com mudanças megaloblásticas na medula óssea é comum; imunossupressão de anticorpos primário e secundário pode ocorrer. Náusea e vômitos diarreia, estomatite (7 a 10 dias após terapia), anorexia, hemorragia gastrointestinal; disfunção hepática transitória; toxicidade hepática com icterícia colestática (altas doses)
Renal	Cistite hemorrágica, fibrose da bexiga, hematuria Hiponatremia, hipercalcemia hiperuricemia, ↑peso sem edema, ou perda de peso. Síndrome Inapropriada do Hormônio Antidiurético.	Insuficiência renal, oligúria, hematuria, dor em flanco, cristalúria e hiperuricemia com lise rápida da célula leucêmica.	Retenção urinária e insuficiência renal; síndrome da lise tumoral (massa tumoral grande);

Continua

Drogas	Conclusão		
	Vincristina (VCR)	Daunomicina	L-asparaginase
Pulmonar Cardíaco	Pulmonite. Insuficiência cardíaca congestiva grave.		Dor torácica e cardiopatia.
Dermatológico	Alopecia, hiperpigmentação das unhas e pele, flebite no local da injeção, dermatite não-específica.	Erupção escaldante da pele, urticária, erupção dérmica.	Erupção maculopapular, febre, mialgia, dor óssea, dor torácica, conjuntivite e mal-estar (síndrome da citarabina clássica), sardas, celulite, tromboflebite, dor e inflamação no local da injeção subcutânea, alopecia.
Neurológico		Cefaléia.	Dose alta cumulativa pode levar a dano neurológico permanente; tontura, letargia e sonolência pode ocorrer com infusão muito rápida; toxicidade no SNC.
Reprodutivo	Oligospermia ou azoospermia (temporária) e algum grau de atrofia testicular amenorreia Fibrose ovariana Possível esterilidade em ambos os sexos.	Risco de dano fetal e abortos. O efeito na fertilidade é desconhecido em homens e mulheres.	Teratogénico.
Hipersensibilidade	Alergia / anafilaxia (raro)	Alergia / anafilaxia	

C. Terapia de Intensificação

1. 6 Mercaptopurina (6-MP): 50mg/m²/dia VO em horários distantes das refeições, no sentido de evitar interferência com a absorção das drogas. O medicamento será dado de maneira ininterrupta, por oito semanas.
2. Metotrexato (MTX): 2g/m² em infusão de seis horas. Inicialmente, injetar 1/10 da dose total em infusão EV em 30 min. OS 9/10 restantes, injetar EV em cinco horas e meia. O MTX será administrado a cada duas semanas (início das semanas 7, 9, 11 e 13). Previamente e durante a infusão do MTX, são imprescindíveis a hiper-hidratação, assim como a adequada alcalinização urinária. Antes da infusão do MTX, garantir a diurese e alcalinização satisfatórias. Hidratar o paciente durante uma a duas horas com soro glicosado a 5%, 1 litro/m², acrescido de bicarbonato de sódio 40mEq/L. Se a diurese for satisfatória (> 70%) do volume infundido) e o pH urinário estiver acima de 7, iniciar a infusão do MTX. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação 1 litro/m² em duas horas e administrar Furosemide 0,5mg/kg EV. Se o pH urinário estiver abaixo de 7, aumentar o bicarbonato de sódio em 12,5mEq/L. Posteriormente, não interromper a hidratação/alcalinização durante a infusão do MTX. O cálculo dos líquidos será feito em 3 a 4 litros/m²/24 h, com soro glicofisiológico acrescido de bicarbonato de sódio 40mEq/L e cloreto de potássio 20mEq/L. A hidratação e a alcalinização deverão ser mantidas por 24 a 36 horas após o término da infusão do MTX. Na eventualidade de vômitos tardios (> 24 h) ou diarreia, esta hidratação deverá ser, obrigatoriamente, por via parenteral.
3. Ácido folínico: 15mg/m²/dose EV ou VO em quatro doses de seis em seis horas, iniciando-se na hora 36 a partir do início da infusão do MTX. A primeira dosagem sérica do MTX deverá ser feita na hora 42. Se houver o aparecimento de mucosite grave ou outros sinais de intoxicação pelo MTX, poderão ser acrescentadas no ciclo subsequente duas doses adicionais do LCV. Entretanto, é importante descartar, nestes casos, falhas na hidratação/alcalinização e o uso concomitante de drogas que retardam a excreção do MTX. Nesta eventualidade, é necessário, também, o controle do nível sérico do MTX.
4. MTX/ARA-C/DEXA – MADIT.

Doses ajustadas conforme idade, administrada no final do decurso das semanas 7, 9, 11 e 13.

	Idades			
	< 1 Ano	2 Anos	3 a 8 Anos	> 9 Anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol final (ml)	5.3	6.7	8	10

Dexametasona será mantida na dose de 2mg/m² (dose máxima de 2mg).

Drogas	Metotrexate
Mecanismo da ação	Antimetabólito específico da fase S do ciclo celular. A ação inclui bloqueio da enzima diidrofolato desidrogenase (DHFR), que inibe a conversão de ácido fólico em ácido tetra-hidrofólico, o qual resulta na parada da síntese de ADN, ARN e proteína.
Hematológico	Mielossupressão, nadir: hemoglobina 6 a 13 dias, reticulócitos 2 a 7 dias, leucócitos: 4 a 7 dias (segunda fase 12 a 21 dias) e plaquetas (5 a 21 dias), sendo a recuperação rápida.
Gastrintestinal	Náusea e vômito podem ocorrer durante a administração e durar de 24 a 72 horas; anorexia, estomatite (grave) ocorrem de 3 a 5 dias em dose alta e de 3 a 4 semanas em dose baixa; diarreia, cólicas, úlcera, melena, hematêmese, enterite e perfuração intestinal; hepatotoxicidade pode levar a cirrose em casos graves.
Renal	Acidose tubular renal, insuficiência renal, retenção urinária, azotemia, e nefropatia por ácido úrico; risco de insuficiência renal pode ser diminuído pela alcalinização da urina.
Pulmonar	Pneumotórax pode ocorrer nas primeiras 48 horas após terapia de alta dose em pacientes com metástase pulmonar; pneumonite alérgica acompanhada de eosinofilia; infiltrado pulmonar, febre, tosse e respiração curta, com terapia de alta dose pode ser fatal; pneumonite pode ocorrer com terapia de baixa dose.
Cardíaco	
Dermatológico	Alopecia, dermatite, prurido, urticária, pele seca, petéquia equimose, acne, fotossensibilidade e erupção semelhante à queimadura.
Neurológico	Tontura, mal-estar, visão borrada e sintomas e aumento da pressão líquórica (convulsões, paresia, cefaléia, febre, náusea e vômitos e atrofia cerebral), síndrome semelhante a Guillain-Barré, seguindo-se terapia intratecal.
Reprodutivo	Irregularidade menstrual, oligospermia, embriotoxicidade, aborto e defeito na espermatogênese.
Hipersensibilidade	Alergia / anafilaxia (raro).

4. Fase de Consolidação tardia.

1. DEXA – 6 mg/m²/dia x 7 dias VO divididas em duas a três doses diárias administrada nas semanas 14, 15 e 18.
2. Vincristina (VCR): 1,5 mg/m²/dose EV (dose máxima de 2mg), administrada nas semanas 14, 15, 16, 17 e 18.
3. Doxorubicina (DOXO): 30mg/m²/dose EV em infusão de uma hora, administrada nas semanas 15 e 17.
4. L-asparaginase (L-ASP) 5 000UI/m² dose x 4 administrada duas vezes por semana, nas semanas 15 e 16.
5. Ciclofosfamida (CICLO): 1 000mg/m²/dose com infusão endovenosa em uma hora, em regime ambulatorial, se possível. Será administrada no dia

28. Se diurese adequada ($> 70\%$ do volume infundido), iniciar a infusão com CICLO, concomitante à hidratação parenteral com mais 2 a 3 litros/m², para correr em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar Furosemide 0,5mg/kg EV de seis a doze horas após a administração da CICLO. Fazer rigoroso balanço hídrico a cada seis horas. É importante lembrar que a oligúria paradoxal ocorre cerca de doze horas após a injeção da CICLO. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã. Na ocorrência de vômitos tardios (> 24 h), manter a hidratação parenteral por mais 24 horas. Administrar antieméticos para uso domiciliar.
6. Uroitexan (MESNA): 300mg/m² EV/VO nas horas 0 e 4 após o início da infusão da CICLO.
 7. Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dose SC x 4 dias, nas semanas 19, 20 e 21.
 8. 6-Tioguanina (6TG): 60mg/m²/dia durante 21 dias a partir da semana 19. Dar em horários distantes das refeições, a fim de evitar a interferência dos alimentos na absorção da droga.
 9. MTX/ARA-C/DEXA – MADIT.

Doses ajustadas conforme idade, administradas nas semanas 18 e 22.

	Idades			
	< 1 Ano	2 Anos	3 a 8 Anos	> 9 Anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol final (ml)	5.3	6.7	8	10

Dexametasona será mantida na dose de 2mg/m² (dose máxima de 2mg).

Anexo B - Aprovação do comitê de ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 - SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

Protocolo nº: 016/03
Departamento: PEDIATRIA
Título: Estudo duplo cego comparativo entre prednisolona e dexametasona na avaliação da recuperação clínica e laboratorial da reserva adrenal em crianças com leucemia linfóide aguda.

Pesquisador Responsável: PROF. DR. DURVAL DAMIANI
Pesquisador Executante: DR. HILTON KUPERMAN

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.03.03, após análise das respostas enviadas pelo pesquisador considerou que os itens faltantes foram preenchidos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está em melhores condições.

Ainda resta um pequeno aspecto mal esclarecido, que é o da indenização em caso de complicação decorrente do projeto. Não é obrigatório proporcioná-la, porém caso disponível deve-se declinar a fonte. Como está enunciado que haverá indenização, mas não se esclarece quem arcará com a mesma, recomendamos **APROVAR** o projeto, porém notificando-se o pesquisador para completar este item no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Note-se que o Hospital das Clínicas se exime desta responsabilidade por considerar o investigador plenamente responsável pelas consequências do projeto. Desta forma, ou este assume ônus, ou talvez haverá alguma entidade externa com tal função, ou ainda convém suprimir o item esclarecendo que não haverá indenização.

CAPPesq, 27 de Março de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido

Controle

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 DA
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 (Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ? F ?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE :

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ? F ?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA . Estudo Duplo-Cego Comparativo entre Prednisolona e Dexametasona na avaliação da recuperação clínica e laboratorial da reserva adrenal em crianças com Leucemia Linfóide Aguda.

.....

PESQUISADOR:

Dr, Hilton Kuperman.

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45016

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara"

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ?	RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO ?
RISCO BAIXO ?	RISCO MAIOR ?	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. O tratamento da leucemia utiliza uma série de medicamentos entre eles, os glicocorticóides. Eles podem levar a uma série de efeitos colaterais. Serão estudados alguns efeitos colaterais que dependam de um exame simples para verificar se, após o uso do glicorticóide, o paciente terá uma recuperação no tratamento da doença. Para isto precisamos realizar este exame no(a) seu(sua) filho (a) para comparar os resultados obtidos com aqueles dos pacientes com leucemia. 2. Para isto iremos realizar um exame laboratorial simples, o teste da ACTH – que consiste na colheita de três amostras de sangue de 2 ml cada com intervalo de 30' após a administração deste produto, o ACTH. 3. Este exame não apresenta desconforto, e será realizado mesmo dia em que o (a) seu(sua) filho(a) fizer testes laboratoriais endócrinológicos, evitando “picada de agulhas” excessivas. 4. Isto fará com que, sem prejuízo algum, o (a) seu (sua) filho(a) contribuirá de forma indireta, o tratamento de crianças com uma doença tão séria quanto a leucemia. . 5. Em qualquer momento, o (a) seu (sua) filho (a) poderá deixar de participar da pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. O (a) paciente, ou seus responsáveis, terão acesso, a qualquer tempo às informações decorrentes desta pesquisa, estando os pesquisadores dispostos a responder a qualquer dúvida que possa surgir. 2. Em qualquer momento, o (a) paciente poderá deixar de participar da pesquisa, sem prejuízo da assistência. 3. É de responsabilidade dos pesquisadores garantir a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados dos participantes da pesquisa. 4. Em caso de eventual dano à saúde, decorrente da pesquisa, o (a) paciente terão à sua disposição toda a assistência médica necessária no HCFMUSP, além de possível indenização decorrente deste eventual prejuízo à saúde de seu (sua) filha.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Dr. Hilton Kuperman – Av. Prof. Enéas de Carvalho Aguiar, 645 – Tel: 36674810 Cel: 99359426.

2. . Prof. Dr. Durval Damiani – Av. Prof. Enéas de Carvalho Aguiar, 645 – Tel: 30826652 Cel: 99120515.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Pacientes

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ? F ?
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE :
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ? F ?
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Estudo Duplo-Cego Comparativo entre Prednisolon e Dexametasona na avaliação da recuperação clínica e laboratorial da reserva adrenal em crianças com Leucemia Linfóide Aguda.
-

PESQUISADOR:

Dr. Hilton Kuperman

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45016

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara"

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ? RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ?

RISCO BAIXO ? RISCO MAIOR ?

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. O tratamento da Leucemia inclui a o uso de vários medicamentos, entre eles, os glicocorticóides (produto derivado da cortisona). Estes medicamentos, embora muito eficientes no tratamento da Leucemia, podem apresentar alguns efeitos colaterais após a sua utilização. Portanto, queremos determinar qual o glicocorticóide, a prednisona ou a dexametasona, que sendo muito importante no tratamento da doença de seu (sua) filho (a), tem menos efeitos colaterais. 2. Para isto iremos realizar um exame laboratorial simples, o teste da ACTH – que consiste na colheita de três amostras de sangue de 2 ml cada com intervalo de 30' após a administração deste produto, o ACTH. 3. Este exame não apresenta desconforto, e será realizado por um período semanal de oito semanas após o uso do glicocorticóide. O exame será feito no mesmo dia em que o paciente fará exames laboratoriais de controle do tratamento da Leucemia, evitando “picada de agulhas” excessivas. 4. Isto irá ajudar a controlar melhor o tratamento da doença de seu (sua) filho (a), além de ajudar outras crianças no futuro. 5. Em qualquer momento, o (a) seu (sua) filho (a) poderá deixar de participar da pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. O (a) paciente, ou seus responsáveis, terão acesso, a qualquer tempo às informações decorrentes desta pesquisa, estando os pesquisadores dispostos a responder a qualquer dúvida que possa surgir. 2. Em qualquer momento, o (a) paciente poderá deixar de participar da pesquisa, sem prejuízo da assistência. 3. É de responsabilidade dos pesquisadores garantir a salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados dos participantes da pesquisa. 4. Em caso de eventual dano à saúde, decorrente da pesquisa, o (a) paciente terão à sua disposição toda a assistência médica necessária no HCFMUSP, além de possível indenização decorrente deste eventual prejuízo à saúde de seu (sua) filha.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Dr. Hilton Kuperman – Av. Prof. Enéas de Carvalho Aguiar, 645 – Tel: 36674810 Cel: 99359426.

2. Prof. Dr. Durval Damiani -- Av. Prof. Enéas de Carvalho Aguiar, 645 – Tel: 30826652 Cel: 99120515.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo D - Dados clínicos das crianças e adolescentes do grupo-controle

Nome	Sexo	Idade	Peso (kg)	Z Peso	Altura (cm)	Z Altura	Superfície Corpórea	Motivo do Teste	Teste Principal
ACOR	F	11,6	22,3	-3,65	126,1	-2,48	0,88	Baixa estatura	Clonidina
ACSS	F	12,8	28,6	-3,27	133,0	-3,13	1,03	Baixa estatura	Clonidina
BSA	F	4,7	10,3	-5,27	90,0	-3,63	0,51	Baixa estatura	Clonidina
DQSL	F	9,1	19,4	-2,81	114,0	-3,39	0,78	Baixa estatura	ITT
EGAC	M	9,7	19,2	-3,72	118,8	-2,94	0,80	Baixa estatura	ITT
FKO	M	8,9	24,0	-1,08	128,0	-2,16	0,92	Baixa estatura	Clonidina
GLC	F	4,6	12,0	-3,24	90,5	-3,38	0,55	Baixa estatura	Clonidina
GOB	F	9,5	19,0	-3,23	112,0	-3,95	0,77	Baixa estatura	Teste comb*
GM	F	2,4	11,2	-1,34	92,0	0,69	0,53	Telarca precoce	LHRH
JLS	M	6,1	13,3	-4,32	94,0	-4,40	0,59	Baixa estatura	Glucagon
LCR	M	8,0	20,2	-1,84	106,5	-3,92	0,77	Baixa estatura	Glucagon
RGTM	M	7,8	20,0	-1,71	110,0	-3,02	0,78	Baixa estatura	ITT
RSS	M	6,8	16,5	-2,60	107,5	-2,45	0,70	Baixa estatura	Teste comb
TCVS	F	8,0	50,7	2,75	127,5	-0,05	1,3	Obesidade	GTTna
WSO	M	11,0	52,9	1,66	146,0	0,32	1,46	Obesidade	GTT
YOV	M	8,0	22,0	-1,12	115,0	-2,33	0,87	Baixa estatura	Teste comb*

Teste Comb: Teste de tolerância à insulina + teste do LHRH + teste do TRH

ITT: Teste de tolerância à insulina

Anexo E - Dados clínicos dos pacientes com LLA nos Grupos Pred e Dexa

Nome	Sexo	Idade	Tipo	Peso (kg)	Z Peso	Altura (cm)	Z Altura	Estádio Puberal	Superfície Corpórea (m ²)
CRAP	F	7,6	LLA RB	32,0	1,42	136,0	1,85	M ₁ P ₁	1,10
CBT	M	5,7	LLA RB	22,0	0,66	119,0	1,12	P ₁ G ₁	0,85
LSS	F	6,4	LLA RB	21,0	-0,11	112,0	0,20	M ₁ P ₁	0,81
FEG	F	1,7	LLA AR	11,0	-0,39	84,0	0,39	P ₁ G ₁	0,51
GSAB	F	4,6	LLA RB	15,0	-1,03	106,0	0,20	M ₁ P ₁	0,66
JSV	M	5,3	LLA RB	15,2	-2,00	107,5	-0,79	P ₁ G ₁	0,67
SSBN	F	3,7	LLA AR	14,0	-0,76	99,5	0,03	M ₁ P ₁	0,62
BPM	M	15,9	LLA AR	61,0	0,05	177,5	0,58	P ₄ G ₄	1,73
JLS	F	14,3	LLA AR	54,0	0,35	166,5	0,82	M ₄ P ₄	1,58
LVM	F	14,0	LLA AR	40,0	-1,27	157,0	-0,52	M ₄ P ₄	1,32
FORS	F	3,8	LLA RB	19,4	1,66	110,0	2,55	M ₁ P ₁	0,77
RSS	M	14,3	LLA AR	38,8	-1,83	164,0	-0,38	P ₃ G ₃	1,33
LAO	F	5,8	LLA RB	26,8	1,70	125,5	2,26	M ₁ P ₁	0,97
ACMS	F	9,1	LLA AR	36,0	0,93	146,5	1,90	M ₂ P ₁	1,21
KAZ	F	7,8	LLA AR	21,1	-1,10	126,5	0,01	M ₁ P ₁	0,86
NEO	F	8,2	LLA RB	22,0	-1,18	116,0	-2,34	M ₁ P ₁	0,84

Grupo Dexa

Nome	Sexo	Idade	Tipo	Peso (kg)	Z Peso	Altura (cm)	Z Altura	Estádio Puberal	Superfície Corpórea (m ²)
BGL	F	8,9	LLA RB	20,0	-2,33	126,5	-0,95	M ₁ P ₁	0,84
CAS	M	2,8	LLA RB	15,0	0,62	96,0	1,18	P ₁ G ₁	0,63
GHT	M	3,4	LLA RB	14,0	-0,71	98,0	-0,09	P ₁ G ₁	0,63
TFO	F	1,9	LLA RB	10,0	-1,65	80,0	-1,30	M ₁ P ₁	0,47
JVNS	M	2,9	LLA RB	17,0	1,59	97,0	0,55	P ₁ G ₁	0,68
ILVS	M	5,6	LLA RB	18,0	-0,74	108,5	-0,90	P ₁ G ₁	0,74
BAM	M	14,3	LLA AR	34,7	-2,72	152,5	-1,73	P ₂ G ₁	1,21
GNA	M	9,1	LLA AR	34,0	0,82	136,0	0,22	P ₁ G ₁	1,13
APS	M	3,6	LLA RB	14,5	-0,78	98,5	-0,12	P ₁ G ₁	0,63
MVPS	F	4,2	LLA RB	15,0	-0,69	107,0	0,93	M ₁ P ₁	0,67
VAG	M	1,8	LLA AR	10,9	-1,13	84,0	-0,33	P ₁ G ₁	0,50
VMS	F	4,7	LLA RB	16,0	-0,58	107,0	0,29	M ₁ P ₁	0,69
WJ	M	6,0	LLA AR	25,0	1,20	125,0	1,85	P ₁ G ₁	0,93

LLA RB = risco básico; LLA AR = alto risco

Anexo F - Classificação de LLA

Classificação de Leucemia Linfóide Aguda
Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
Protocolo GTBLI LLA-99

1. LLA Risco Básico

1. Idade = 1 ano ou abaixo de 9 anos.
2. Leucócitos < 50 000 /mm³.
3. Pacientes com doença extramedular (leucemia em SNC ou em testículo, grande adenomegalia, massa mediastinal e/ou grande esplenomegalia), que respondem ao tratamento no décimo quarto dia de terapia, ausência de blastócitos no SNC.

2. LLA Alto Risco

1. Idade inferior a 1 ano ou = de 9 anos.
2. Leucócitos = 50 000/mm³.
3. Pacientes com acometimento no SNC que persistam com blastócitos no SNC no décimo quarto dia de terapia.

Anexo G - Protocolo dos pacientes

Nome: ACMS				RG-HC: 6096321CF					
Data de nascimento: 30/12/1995				Sexo: F					
Data do teste: 25/2/2005				Idade: 9,1		Est. Pub: M ₂ P ₁			
Peso: 36 kg		Z peso: 0,93		Altura: 146,5 cm		Z Altura: 1,9		SC: 1,21 m ²	
Anamnese: Febre + presença de gânglios na região cervical e submandibular desde há um mês									
Exame Físico: BEG, desc +, micropoliadenomegalia submandibular, cervical, axilar.flutuantes, Fígado a 4 cm do RCD, Baço a 5 cm do RCE									
Hemograma: Hemácias: 4,26 x10 ⁹ /mm ³ ; HB:9,9 g/dL; Ht: 29 % Leucócitos:82600 (92% Blastos)/mm ³ ; Plaquetas:73000/mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticoide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
25/2/2005	Pré	36	146,5	1,21	18,49	18,12	15,29		**
30/3/2005	7 dias pós	36,3			7,55	6,39	13,86		
6/4/2005	14 dias pós				-	11,44	21,42	*	
18/4/2005	21 dias pós				-	5,62	15,62		
25/4/2005	28 dias pós				-	7,94	20		
2/5/2005	35 dias pós				-	10,28	15,4		
11/5/2005	42 dias pós	36			7,85	9,14	21,72		
18/5/2005	49 dias pós				-	-	-		
25/5/2005	56 dias pós	37,5		1,22	-	3,65	14,34		

* neutropenia febril – internada por 3 dias, alta há três dias. Recebeu Cefipime

** Em uso de Acetato de Leuprolide 3,75 mg/mês, IM para tratamento de puberdade precoce

Nome: APS			RG-HC: 6109532A							
Data de nascimento: 9/5/2001			Sexo: M							
Data do teste: 23/12/2004			Idade: 3,6		Est. Pub: P ₁ G ₁					
Peso: 14,5 kg			Z peso: -0,78		Altura: 98,5 cm		Z Altura: - 0,12		SC: 0,63 m²	
Anamnese: Febre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia desde há 45 dias										
Exame Físico: REG, desc. ++, Fígado a 4 cm RCD, Baço 3 cm RCE, micropoliadenomegalia cervical bilateral										
Hemograma: Hemácias: 2,67 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 6,0 g/dL; Ht: 21% Leucócitos: 4200/ mm ³ (15%Blastos) ; Plaquetas: 100000 /mm ³										
Classificação: LLA RB										
Glicocorticóide: Dexametasona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações	
23/12/2004	Pré	14,5	98,5	0,63	11,83	11,83	22,71			
1/2/2005	7 dias pós	16,4	98,5	0,67	3,01	2,91	6,21		"cushingíde"	
10/2/2005	14 dias pós	16,0			6,53	5,64	14,64			
17/2/2005	21 dias pós	16,8			7,18	5,33	14,82			
24/2/2005	28 dias pós	17,0			7,47	6,34	16,49			
3/3/2005	35 dias pós				6,68	7,12	16,06			
10/3/2005	42 dias pós				13,35	11,95	10,25			
17/3/2005	49 dias pós				-	10,91	20,3			
24/3/2005	56 dias pós	15,6		0,5	9,69	10,9	21,53			

Nome: BAM			RG-HC: 113652898C		
Data de nascimento:			Sexo: M		
Data do teste: 6/10/2004			Idade: 14,3anos		
Peso: 34,7 kg		Z peso: - 2,51	Altura: 173,0 cm		Est. Pub: P ₂ G ₁
			Z Altura: 0,9		SC: 1,21 m ²
Anamnese: Cansaço, palidez, dores em membros, dificuldade para deambular desde há três meses, ↓ peso					
Exame Físico: REG, Fígado há 2 cm RCD, emagrecido, micropoliadenomegalia cervical					
Hemograma: Hemácias: 3,06 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 7,3 g/dL; Ht: 24% Leucócitos: 6730 mm ³ (35% Blastos); Plaquetas: 48000					
Classificação: LLA AR					
Glicocorticóide: Dexametasona					
Observação:					

Resultados dos testes:

Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
7/10/2004	Pré	34,7	152,5	1,21	18,1	17,9	27,9		P2G1
10/11/2004	7 dias pós	38			4,09	7,48	3,85		
19/11/2004	14 dias pós				4,95	6,17	8,49		
26/11/2004	21 dias pós				6,84	6,83	7,91		
3/12/2004	28 dias pós	38,75		1,28	15,67	14,65	18,61		*
8/12/2004	35 dias pós	40		1,30	25,28	19,05	22,71		**
15/12/2004	42 dias pós	40,65		1,31	5,68	10,13	13,55		***
22/12/2004	49 dias pós				6,64	5,21	7,68		***
29/12/2004	56 dias pós	40,4		1,31	8,63	8,44	10,68		***

* REG, cordado um pouco apático, vômitos desde há uma semana e ↓ apetite

** Mucosite pós MTX

*** Sem quimioterapia

Nome: BGL				RG-HC: 6100241A						
Data de nascimento: 4/1/1995				Sexo: F						
Data do teste: 18/12/2003				Idade: 8,96 anos		Est. Pub: M ₁ P ₁				
Peso: 20,0 kg		Z peso: -2,33		Altura: 126,5 cm		Z Altura: 0.95		SC: 0,84 m ²		
Anamnese: Dor em membros há um mês com febre há um dia e aparecimento de gânglios na região cervical										
Exame Físico: REG, presença de gânglios na região cervical anterior e posterior de 1 a 2 cm de diâmetro. Figado a 2 cm do RCD e Baço a 2 cm do RCE										
Hemograma: Hemácias: 2,9 x 10 ⁶ /mm ³ ; Leucócitos: 13510/ mm ³ (30% Blastos); Plaquetas: 50000/mm ³										
Classificação: LLA RB										
Glicocorticoide: Dexametasona										
Observação: no oitavo dia de indução, foi internada durante 10 dias, por neutropenia febril e abscesso peritonsiliano, recebeu Cefepime, Vancomicina e Metronidazol										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
18/12/2003	Pré	20	126,5	0,84	15,51	16,51		21,1		
30/1/2004	*				---	---		---	*	
6/12/2004	*				---	---		---	*	
13/2/2004	21 dias pós				7,74	11,63		10,61		
18/2/2004	28 dias pós				13,9	15,12		17,1		
27/2/2004	35 dias pós				11	10,5		12,8		Febre há 2 dias
5/3/2004	42 dias pós				14,18	14,02		15,01		
12/3/2004	49 dias pós				7,75	---		9,1		
18/3/2004	56 dias pós	20,6			15,32	14,5		16,84		Febre há 2 dias

* Teste não realizado – paciente compareceu à tarde

** febre há dois dias

Nome: BPM			RG-HC: 6107832J						
Data de nascimento: 17/11/1988			Sexo: M						
Data do teste: 18/10/2004									
Peso: 61 kg		Z peso: 0,05	Altura: 177,5 cm		Idade: 15,9 anos	Est. Pub: P ₄ G ₄			
Anamnese: Palidez há um mês, dor em membros e febre há 15 dias e odinofagia									
Exame Físico: REG, desc. +, Fígado a 2 cm RCD, Baço a 3 cm RCD									
Hemograma: Hemácias: 2,5 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 4.7 g/dL; Ht: 24% Leucócitos: 4500 mm ³ (65% atipia linfocitária); Plaquetas: 15000/mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticoide: Dexametasona									
Observação: * Mielograma – LLA									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
18/10/2004	Pré	61	177,5	1,73	12,11	14,46	16,09		
24/11/2004	7 dias pós	64,8	177,5	1,79	7,76	7,93	7,89	**	
30/11/2004	14 dias pós				9,09	9,43	11,02		
8/12/2004	21 dias pós				11,11	10,2	14,39		
15/12/2004	28 dias pós				9,03	12,3	16,84	***	
22/12/2004	35 dias pós				12,8	15,29	21,98		
29/12/2004	42 dias pós				--	---	---	****	
5/1/2004	49 dias pós	61	177,5	1,73	8,31	7,87	16,11		
12/1/2004	56 dias pós	68	177,5	1,83	12,28	12,82	15,51		

Nome: CAS				RG-HC: 6102150D						
Data de nascimento: 23/5/2001				Sexo: M						
Data do teste: 16/3/2004				Idade: 2,8 anos		Est. Pub: P ₁ G ₁				
Peso: 15,0 kg		Z peso: 0,62		Altura: 96,5 cm		Z Altura: 1,18		SC: 0,63 m ²		
Anamnese: Dor de garganta há três semanas. Evoluiu com BCP, febre intermitente, Petéquias difusas										
Exame Físico: REG, descorado +, petéquias difusas, Ausculta pulmonar: Murmúrio vesicular presente com roncos e sibilos difusos, presença de gânglios na região cervical anterior e posterior; Abdome: Fígado a 5 cm do RCD; Baço a 7 cm do RCE										
Hemograma: Hemácias: 4,5 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 4,5 g/dL; Ht: 15% Leucócitos: 36400/mm ³ (87% Blastos); Plaquetas: 170000										
Classificação: LLA RB										
Glicocorticóide: Dexametasona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
16/3/2004	Pré	15	96	0,63	10,93	11,79		17,5		
22/4/2004	7 dias pós				10,69	16,61		17,31	neutropenia febril	
29/4/2004	14 dias pós				--	--	--	--	*	
6/5/2004	21 dias pós				7,93	8,32		10,41		
13/5/2004	28 dias pós	14			5,45	5,01		6,47		
20/5/2004	35 dias pós				7,42	8,59		11,84		
27/5/2004	42 dias pós				7,66	8,66		10,7		
3/6/2004	49 dias pós				5,45	5,16		11,1		
9/6/2004	56 dias pós	14			7,98	8,47		6,4	**	

* internado por 13 dias por neutropenia febril, recebeu Vancomicina e Cefepime. Alta dois dias antes do teste

** febre há uma semana sem antibióticoterapia

Nome: CBT		RG-HC: 6102011H								
Data de nascimento: 5/8/1997		Sexo: M								
Data do teste: 23/4/2003						Idade: 5,7 anos		Est. Pub: P ₁ G ₁		
Peso: 22,0 kg		Z peso: 0,66		Altura: 119 cm		Z Altura: 1,12		SC: 0,95 m²		
Anamnese: Tosse há uma semana, cansaço. Febre										
Exame Físico: REG, descorado +, hidratado. Poliadenopatia cervical, axilar, inguinal flutuantes. Fígado a 5 cm do RCD. Baço: 7 cm do RCE										
Hemograma: Hemácias: 2,57 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 6,9 g/dL; Ht: 20% Leucócitos: 21160/ mm ³ (77% Blastos); Plaquetas: 57000										
Classificação: LLA RB										
Glicocorticóide: Prednisona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
23/4/2003	Pré	22	119	0,85	15,54	19,03		19,41		
2/6/2003	7 dias pós	20,3	119	0,82	14,78	13,57		17,3		
9/6/2003	14 dias pós			0,81	15,13	15,92		22,13		
16/6/2003	21 dias pós			0,81	8,94	7,69		6,68		
23/6/2003	28 dias pós			0,85	10,48	10,18		15,01		
30/6/2003	35 dias pós				12,13	10,6		14,08		
7/7/2003	42 dias pós			0,84	11,55	9,78		13,83		
14/7/2003	49 dias pós			0,85	7,69	8,85		14,29		
21/7/2003	56 dias pós	22	118,5	0,85	13,45	12,1		11,32		

Nome: CRAP				RG-HC: 6102011H					
Data de nascimento: 21/8/1996				Sexo: F					
Data do teste: 10/3/2004		Idade: 7,6 anos		Est. Pub: M ₁ P ₁					
Peso: 32,0 kg	Z peso: 1,42	Altura: 136 cm	Z Altura: 1,85	SC: 1,1 m ²					
Anamnese: Aparecimento de equimoses em MMII, desde há um mês, cefaléia e vômitos desde há uma semana, com piora do quadro de equimoses									
Exame Físico: REG, corada, equimoses em MMII, sem visceromegalia									
Hemograma: Hemácias: 3,91 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 9,9 g/dL; Ht: 30% Leucócitos: 19000/ mm ³ (76% Blastos); Plaquetas: 1250000									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticoide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
11/3/2004	Pré	32	136	1,1	1,89	1,96	9,9		
16/4/2004	7 dias pós	35,27			13,98	12,51	16,9		"cushingoide"
23/4/2004	14 dias pós				15,43	13,62	18,1		
28/4/2004	21 dias pós				24,53	20,73	20,9		
5/5/2004	28 dias pós				27,78	22,54	23,2		
13/5/2004	35 dias pós				24,25	24,08	21,5		
19/5/2004	42 dias pós				28,79	30,58	35,5		
26/5/2004	49 dias pós				25,52	22,37	35,5	febre há 3 dias	vômitos pela manhã
2/6/2004	56 dias pós	35,5			19,48	25,76	35,5		dminuição do apetite, enjão cefaléia

Nome: FEG			RG-HC: 6091228C						
Data de nascimento: 11/1/2002			Sexo: M						
Data do teste: 24/10/2003					Idade: 1,8 anos		Est. Pub: P ₁ G ₁		
Peso: 11,0 kg			Z peso: 0,39		Altura: 84,0 cm		Z Altura: 0,39		SC: 0,51 m²
Anamnese: Otite Média Aguda, febre há um mês sem melhora mais astenia									
Exame Físico: REG, gânglios coalescentes na região cervical direita e esquerda 2,5 a 3,0 cm. Micropoliadneomegalia em região posterior. Fígado a 4 cm do RCD e Baço a 2 cm do RCE									
Hemograma: Hemácias: 4,07 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 9,8 g/dL; Ht: 31% Leucócitos: 64100/ mm ³ (56% Blastos); Plaquetas: 45000									
Classificação: : LLA AR									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
24/10/2003	Pré	11	84	13,88	12,36		18,8		
28/11/2003	7 pós	12,75		11,92	14,11		14,5	Cushingóide	
5/12/2003	14 pós			17,09	18,44		18,1		
12/12/2003	21 pós			23,6	23,4		23,3		
18/12/2003	28 pós			19,85	19,71		20,4		
30/12/2003	35pós			13,92	17,85		18,6		
7/1/2004	42pós			14,73	14,67		8,2		
14/1/2004	49pós			13,63	12,5		16,8		
26/1/2004	56 pós	11.7		20,92	17,14		13,7		

Nome: FORS				RG-HC: 6108954D					
Data de nascimento:				Sexo: F					
Data do teste:				Idade: 3,9		Est. Pub: M ₁ P ₁			
Peso: 19,35 kg		Z peso: 1,66		Altura: 110 cm		Z Altura: 2,55			
SC: 0,77 m ²									
Anamnese: Febre, dores em MM, queda do estado geral, epistaxe há uma semana									
Exame Físico: REG, desc. ++, Fígado a 3 cm RCD, Baço a 7 cm RCD									
Hemograma: Hemácias: 2,4 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 7,7 g/dL; Ht: 22% Leucócitos: 14100/ mm ³ (41%Blastos) ; Plaquetas: 29000/mm ³									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação: No nono dia de indução, quadro de neutropenia febril, internada por 8 dias, recebeu Vancomicina e Claritromicina; No 21º dia de indução, neutropenia febril, internada por 2 dias, recebeu Cefepime. No 27º dia de indução, , internada por 3 dias devido a neutropenia febril, recebeu cefepime e alta com Ciprofloxacina									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
1/12/2004	Pré	19,35	110	0,77	8,2	9,76	15,7		
3/1/2005	7 dias pós	19,65			7,06	5,28	9,31	*	Cushingóide
12/1/2005	14 dias pós	19,65		0,77	8,74	5,67	8,41		**
19/1/2005	21 dias pós				11,19	11,35	10,9		
26/1/2005	28 dias pós				9,48	8,71	14,21		
2/2/2005	35 dias pós				10,93	10,64	13,9		
10/2/2005	42 dias pós				15,06	12,49	13,72		
16/2/2005	49 dias pós	19			7,88	8,66	10,79		
23/2/2005	56 dias pós	19,55		0,77	11,37	9,6	16,41		

* neutropenia febril, internação há 6 dias, recebeu cefepime, alta há 3 dias

** anemia, recebeu papa de hemácias

Nome: GHT		RG-HC: 61013921							
Data de nascimento: 16/9/2000									
Sexo: M									
Data do teste: 13/2/2004		Idade:							
Peso: 14,0 kg		Z peso: 0,71	Est. Pub:						
		Altura: 84,0 cm	SC: 0,57 m						
Anamnese: Febre, cansaço e diminuição do apetite desde há um mês									
Exame Físico: REG, micropoliadenomegalia, cervical e axilar. Fígado e Baço não palpáveis									
Hemograma: Hemácias: $3,20 \times 10^6/\text{mm}^3$; HB: 8,0 g/dL; Ht: 24% Leucócitos: $64100/\text{mm}^3$ (56% Blastos); Plaquetas: 166000									
Classificação: LLA BR									
Glicocorticoide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
13/2/2004	Pré	14	84	0,57	10,35	11,78	11,86		
18/3/2004	7 dias pós								
25/3/2004	14 dias pós	13			9,18	8,77	17,75		
1/4/2004	21 dias pós				8,57	7,84	13,63		
8/4/2004	28 dias pós	13,3			7,63	6,69	19,32		
15/4/2004	35 dias pós	13,6			3,7	4,6	7,3		
22/4/2004	42 dias pós				5,63	5,92	7,33		
29/4/2004	49 dias pós				5,86	4,46	9,3		
6/5/2004	56 dias pós	13			2,76	2,49	2,87		

* Febre há três dias – fez uso de cefalexina. Temperatura: 37,3 C

Nome: GNO			RG-HC: 6108943H						
Data de nascimento: 17/10/1995			Sexo: M						
Data do teste: 30/11/2004			Idade: 9,1 anos	Est. Pub: P ₁ G ₁					
Peso: 34 kg		Z peso: 0,82	Altura: 136 cm	Z Altura: 0,22	SC: 1,13 m ²				
Anamnese: Astenia ,fraqueza e febre intermitente desde há um mês									
Exame Físico: REG, desc. +, Fígado a 4 cm RCD, Baço a 7 cm RCD									
Hemograma: Hemácias: 2,03 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 6,0 g/dL; Ht: 18% Leucócitos: 890 mm ³ ; Plaquetas: 94000/mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticoide: Dexametasona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
30/11/2004	Pré	34	136	1,13	11,63	12,3	18,45		
3/1/2005	7 dias pós	38,65			8,91	7,59	16,68		
10/1/2005	14 dias pós				11,41	12,07	14,82		
17/1/2005	21 dias pós				10,92	11,79	16,28		
24/1/2005	28 dias pós				---	--	---		*
31/1/2005	35 dias pós				15,52	15,20	18,92		
10/2/2005	42 dias pós				5,69	5,10	15,17		
16/2/2005	49 dias pós				12,09	11,17	18,91		
25/2/2005	56 dias pós	37,25		1,19	7,20	7,93	14,89		

* sem quimioterapia

Nome: GSAB			RG-HC: 6099359D				
Data de nascimento: 20/10/1999			Sexo: F				
Data do teste: 15/6/2004		Idade: 3,4 anos		Est. Pub: M ₁ P ₁			
Peso: 16,0 kg		Z peso: 1,02		Z Altura: 0,3			
		Altura: 106,0 cm		SC: 0,66 m ²			
Anamnese: Febre há 12 dias, petéquias, anemia e inapetência							
Exame Físico: REG, descorada +, Fígado há 3 cm do RCD, Baço não palpável, micropoliadenomegalia cervical, axilar							
Hemograma: Hemácias: 2,3 x 10 ⁹ /mm ³ ; HB: 5,5 g/dL; Ht: 17% Leucócitos: 1950/ mm ³ (0% blastos); Plaquetas: 35000							
Classificação: LLA BR							
Glicocorticoide: Prednisona							
Observação: Mielograma inicial não confirmou o diagnóstico. Após 10 dias, pela persistência do quadro, foi realizado novo mielograma, tendo sido feito o diagnóstico de LLA RB. Início do tratamento em 25/6/2004							
Resultados dos testes:							
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15' Cortisol 0' Cortisol 30'	Infecções	Observações
15/6/2004	Pré	15	106	0,66	13,24 12,07		37,5
16/8/2004	7 dias pós	19	105,5		8,47 6,06		
24/8/2004	14 dias pós				* dificuldade acesso 14	Neutropenia febril	Internada por 3 dias no por febre – recebeu cefepime; alta há 3 dias
30/8/2004	21 dias pós				12,79 9,8		
8/9/2004	28 dias pós				- - -		*
15/9/2004	35 dias pós				- - -		*
22/9/2004	42 dias pós				- - -		*
29/9/2004	49 dias pós	16			6,28 6,26		
6/10/2004	56 dias pós	16,6	106		8,54 8,67		

* chegou à tarde para exames e quimioterapia

Nome: ILVS				RG-HC: 13590350C					
Data de nascimento: 8/2/1999				Sexo: M					
Data do teste: 19/9/2004				Idade: 8,6 anos		Est. Pub: P ₁ G ₁			
Peso: 18,0 kg		Z peso: -0,74		Altura: 108,0 cm		Z Altura: - 0,9 SC: 0,74 m²			
Anamnese: Dor em coluna na região sacro-ilíaca desde há um mês									
Exame Físico: BEG, desc ++, petéquias em tronco e MM. Fígado a 2 cm do RCD e Baço não palpável									
Hemograma: Hemácias: 3,06 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 8,5 g/dL; Ht: 24% Leucócitos: 57700 mm ³ (85% Blastos); Plaquetas: 740000									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticoide: Dexametasona									
Observação: No 16º dia de internação apresentou neutropenia febril, ficando internado por três dias, recebendo cefepime e alta com ciprofloxacina									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
16/9/2004	Pré	18	108,5	0,74	9,55	9,53	12,13		
21/10/2004	7 dias pós				-	-	-		
29/10/2004	14 dias pós	20			-	12,86	16,72	*	
5/11/2004	21 dias pós				9,3	10,54	20,33	**	
10/11/2004	28 dias pós	19,65			11,97	10,43	18,52		
19/11/2004	35 dias pós				8,36	8,8	15,48		
25/11/2004	42 dias pós				5,9	6,32	10,25		
30/11/2004	49 dias pós				-	-	-	***	
8/12/2004	56 dias pós	19,6	110		13,05	11,28	19,22		vômitos ao final do teste

* Internado há 6 dias por Citomegalovirose

** internado por CMV por 14 dias. Alta há um dia. Recebeu Ganciclovir, vancomicina, cefepime, floconazol

*** leucopenia febril por 4 dias. Internado por três dias. Alta há um dia

Nome: JLS				RG-HC: 6108204C					
Data de nascimento: 25/7/1990				Sexo: F					
Data do teste: 10/11/2004				Idade: 14,3anos		Est. Pub: M ₄ P ₄			
Peso: 54 kg		Z peso: 0,35		Altura: 166,5 cm		Z Altura: 0,82		SC: 1,58 m²	
Anamnese: Dor lombar em cólica, tontura, palidez, febre, cefaléia desde há um mês, anemia e petéquias									
Exame Físico: REG, desc. +, Fígado a 1 cm RCD, Baço a 4 cm RCD, petéquias no abdome e MM									
Hemograma: Hemácias: 2,6 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 7,4 g/dL; Ht: 22% Leucócitos: 1000 mm ³ ; Plaquetas: 112000/mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticoide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
10/11/2004	Pré	54	166,5	1,58	-	16,45	21,3		
13/12/2004	7 dias pós	55,5			6,92	5,94	9,6		cusingoide
20/12/2004	14 dias pós	56			9,15	8,28	12,0		*
27/12/2004	21 dias pós				-	-	-		
5/1/2005	28 dias pós				6,62	6,35	9,20		
12/1/2005	35 dias pós				12,76	14,92	13,6		
19/1/2005	42 dias pós	55,45			9,55	11,1	18,6		
27/1/2005	49 dias pós				18,89	16,89	19,20		vômitos no teste, descorada +
3/2/2005	56 dias pós	55,1		1,60	9,10	7,66	13,4	**	

* chegou à tarde para quimioterapia.

** neutropenia febril internação por 4 dias, recebeu cefepime; alta há 1 dia

Nome: JSV			RG-HC: 61046411						
Data de nascimento: 20/2/1999			Sexo: M						
Data do teste: 15/6/2004									
Peso: 16,0 kg		Z peso: 2,00	Altura: 106,0 cm		Idade: 3,4 anos	Est. Pub: P ₁ G ₁			
					Z Altura: -0,79	SC: 0,66 m²			
Anamnese: anemia há 3 meses, cansaço e febre									
Exame Físico: REG, descorado ++, Micropoliadenomegalia cervical.Sem visceromegalia abdominal									
Hemograma: Hemácias: 3,2 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 10,4 g/dL; Ht: 29% Leucócitos: 4890/ mm ³ (40% Blastos); Plaquetas: 137000									
Classificação: LLA BR									
Glicocorticoide: Prednisona									
Observação: No 27º dia de indução apresentou quadro de BCP, internado por 9 dias. Recebeu Vancomicina e Cefepime									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
15/6/2004	Pré	15,2	107,5	0,67	19,48	17,72	25,28		
25/7/2004	7 dias pós	17	106,5		-	-	-		*
4/8/2004	14 dias pós				2,02	2,75	2,16		**
11/8/2004	21 dias pós				1,84	1,14	0,93		
17/8/2004	28 dias pós				13,54	13,87	13,54		
25/8/2004	35 dias pós				9,58	7,36	12,27		
1/9/2004	42 dias pós				12,68	11,97	18,31		
8/9/2004	49 dias pós	18			13,87	13,54	13,54		
16/9/2004	56 dias pós	18,1			14	12,76	14,72		

* não compareceu.

** escabiose

Nome: J/NS				RG-HC: 6106988A					
Data de nascimento: 2/10/2001				Sexo: M					
Data do teste: 11/8/2004				Idade: 2,9 anos		Est. Pub: P ₁ G ₁			
Peso: 17,0 kg		Z peso: -1,59		Altura: 97,0 cm		Z Altura: 0.55			
SC: 0,98 m²									
Anamnese: Hematoma em MMII desde há um mês e meio, sem febre, sem linfadenomegalia									
Exame Físico: REG, descorado +, Hematomas e petéquias difusas, coágulo em mucosa oral									
Hemograma: Hemácias: 3,76 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 10,3 g/dL; Ht: 32% Leucócitos: 6600 mm ³ (23% Blastos); Plaquetas: 540000									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticóide: Dexametasona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
13/9/2004	Pré	17	97	0,68	12,82	10,24	27,68		
15/10/2004	7 dias pós	17,9			13,42	9,45	14,16		
25/10/2004	14 dias pós				-	-	-	*	
3/11/2004	21 dias pós				13,91	9,61	18,56		
10/11/2004	28 dias pós				8,92	-	17,54		
19/11/2004	35 dias pós				16,54	9,92	15,08		
25/11/2004	42 dias pós				15,09	15,43	19,92		
2/12/2004	49 dias pós				15,32	12,03	20		
8/12/2004	56 dias pós	17.8		0.69	10.61	9.66	17.93		

*neutropenia febril internado há 6 dias por 4 dias.

Nome: KAA		RG-HC: 6110860J							
Data de nascimento: 18/4/1997									
Sexo: F									
Data do teste: 7/3/2005		Idade: 7,8	Est. Pub: M ₁ P ₁						
Peso: 21,05 kg	Z peso: -1,1	Altura: 126,5 cm	SC: 0,85 m ²						
Anamnese: Dor óssea refratária em tíbio, fêmur, antebraço desde há 8 meses. Afebril. ↓ peso (6 kg)									
Exame Físico: BEG, desc +, micropoliadenomegalia submandibular, cervical, inguinal, flutuantes, Fígado e Baço não palpáveis									
Hemograma: Hemácias: 3,64 x10 ⁶ /mm ³ ; Hb: 8,5 g/dL; Ht: 24,7 % Leucócitos: 9100 (21% Blastos) /mm ³ ; Plaquetas: 308000 /mm ³ *									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
7/3/2005	Pré	21,05	126,5	0,86	18,81	17,57	23,19		
11/4/2005	7 dias pós	23,75			17,21	14,21	17,86		
18/4/2005	14 dias pós			-	14,91	17,38			
25/4/2005	21 dias pós			20,21	18,21	20,66			
2/5/2005	28 dias pós			-	17,65	20,48			
9/5/2005	35 dias pós	24,95			-	16,53	23,85		
16/5/2005	42 dias pós			-	15,28	19,83			
23/5/2005	49 dias pós	23,8			-	16,53	23,45		
30/5/2005	56 dias pós	26,2		0,91	-	24,12	20,22		

Nome: LAO		RG-HC: 6109939K							
Data de nascimento: 11/3/1999		Sexo: F							
Data do teste: 19/1/2005		Idade: 5,9	Est. Pub: M ₁ P ₁						
Peso: 20,8 kg	Z peso: 0,27	Altura: 125 cm	SC: 0,85 m ²						
Anamnese: Febre, ↑ Volume Abdominal, ↓ Peso há uma semana									
Exame Físico: REG, desc. +, Fígado a 7 cm RCD, Baço a 8 cm RCE, sem adenomegalia									
Hemograma: Hemácias: 2,83 x10 ⁶ /mm ³ ; HB: 7,4 g/dL; Ht: 23 % Leucócitos: 82300/ mm ³ (98% blastos); Plaquetas: 43000 /mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
18/1/2005	Pré	20,8	125,5	0,85	-	12,17	17,4		
3/3/2005	7 dias pós	19,85			23,61	18,31	30,18		
10/3/2005	14 dias pós	19		0,81	-	27,83	32,29		
17/3/2005	21 dias pós				-	16,17	21,78		
24/3/2005	28 dias pós				-	7,97	9,22		
31/3/2005	35 dias pós				-	21	25,8		
7/4/2005	42 dias pós	22,7		0,89	5,23	5,2	19,56		
14/4/2005	49 dias pós				-	16,3	21,3		
20/4/2005	56 dias pós	21,4			-	19,71	28,63		*

Nome: LSS		RG-HC: 6089295F							
Data de nascimento: 29/4/1997		Sexo: F							
Data do teste: 19/9/2003		Idade: 6,4 anos	Est. Pub: M ₁ P ₁						
Peso: 21,0 kg	Z peso: 0,11	Z Altura: 0,20	SC: 0,81 m ²						
Anamnese: Febre e fraqueza há 10 dias. Diminuição do estado geral									
Exame Físico: REG, descorada ++, hidratado. Poliadenopatia cervical, axilar, inguinal flutuantes. Fígado a 5 cm do RCD. Baço: 7 cm do RCE									
Hemograma: Hemácias: $1,94 \times 10^6/\text{mm}^3$; HB: 4,8 g/dL; Ht: 16,5% Leucócitos: $2800/\text{mm}^3$ (22% Blastos); Plaquetas: 29000									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
16/9/2003	Pré	21	112	0,81	11,09	10,06	15,4		
20/7/2003									*
27/10/2003	14 dias pós	21,2		0,85	5,3	5,45	9,13		Cushingóide
3/11/2003	21 dias pós				4,06	3,55	13,03		
11/11/2003	28 dias pós				8,75	8,47	11,78		
17/11/2003	35 dias pós				5,65	5,71	12,99		
24/11/2003	42 dias pós				8,44	10,78	10,4		
1/12/2003	49 dias pós				9,59	8,37	12,8		
8/12/2003	56 dias pós	21,35		0,86	5,42	4,83	11,16		

* não compareceu para o teste

Nome: LVM		RG-HC: 6108914E	
Data de nascimento: 22/11/1990		Sexo: F	
Data do teste: 30/11/2004		Idade: 14,0	Est. Pub: M ₄ P ₄
Peso: 40 kg	Z peso: 1,27	Altura: 157 cm	SC: 1,32 m ²
Anamnese: Dores em MM, febre e emagrecimento há um mês			
Exame Físico: REG, desc. +, Fígado a 3 cm RCD, Baço a 4 cm RCD			
Hemograma: Hemácias: $3,9 \times 10^9/\text{mm}^3$; HB: 11,0 g/dL; Ht: 34% Leucócitos: $13100/\text{mm}^3$ (32%Blastos) ; Plaquetas: $98000/\text{mm}^3$ *			
Classificação: LLA AR			
Glicocorticóide: Prednisona			
Observação:			

Resultados dos testes:

Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
30/11/2004	Pré	40	157	1,32	16,95	14,31	22,41		
12/1/2005	7 dias pós	37			11,91	20,41	23,61		**
19/1/2005	14 dias pós	37			12,6	10,96	18,61		
26/1/2005	21 dias pós	40			18,35	15,18	21,46		
2/2/2005	28 dias pós				-	-	-		***
10/2/2005	35 dias pós	41			14,4	12,62	21,6	*	
17/2/2005	42 dias pós	41			0,74	0,355	10,65		
24/2/2005	49 dias pós				11,51	10,33	28,25		
3/3/2005	56 dias pós	41,25			-	5,59	20,97		

* neutropenia febril internada há 7 dias por 3 dias, recebendo cefepime. Hemocultura- Stafilococo aureus coagulase positivo

** anemia – recebeu papa de hemácias, reação à transfusão, recebeu hidrocortisona EV

*** não compareceu

Nome: MVPS				RG-HC: 6109570B						
Data de nascimento: 14/9/2000				Sexo: F						
Data do teste: 28/12/2004				Idade: 4,3		Est. Pub: M ₁ P ₁				
Peso: 15 kg		Z peso: - 069		Altura: 107 cm		Z Altura: 0,93		SC: 0,67 m²		
Anamnese: Febre e fraqueza há quinze dias										
Exame Físico: REG, desc. ++, Fígado a 2 cm RCD, Baço não palpável, micropoliadenomegalia cervical bilateral										
Hemograma: Hemácias: 2,6 x10 ⁶ /mm ³ ; HB: 6,4 g/dL; Ht: 20 % Leucócitos: 1600/ mm ³ ; Plaquetas: 71000 /mm ³ *										
Classificação: LLA RB										
Glicocorticóide: Dexametasona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
28/12/2004	Pré	15	107	0,67	12,01	11,31		22,41		
11/2/2005	7 dias pós	14,7	107	0,66	11,59	10,95		21,02	*	
17/2/2005	14 dias pós				-	6,6		22,46	**	
25/2/2005	21 dias pós	15	107	0,67	-	7,3		17,88		
4/3/2005	28 dias pós				-	7,58		14,36		
11/3/2005	35 dias pós	15,6	107	0,68	-	10,36		18,06		
17/3/2005	42 dias pós				10,96	8,43		16,34		
24/3/2005	49 dias pós	15,4	106	0,67	-	12,51		20,88		
31/3/2005	56 dias pós	16,5	105,5	0,70	16,8	14,91		17,39		

* febre há dois dias

** neutropenia febril internada há sete dias por seis dias; recebeu cefepime

Nome: NEO				RG-HC: 6120925G					
Data de nascimento: 30/12/1996				Sexo: F					
Data do teste: 6/4/2005				Idade: 8,2		Est. Pub: M ₁ P ₁			
Peso: 22,0 kg		Z peso: -1,18		Altura: 116,0 cm		Z Altura: -2,34		SC: 0,84 m	
Anamnese: Dor em MM há dois meses, ↓ peso. Piora do quadro há 20 dias. Afebril									
Exame Físico: BEG, desc +, micropoliadenomegalia submandibular, cervical, inguinal, flutuantes, indolores, Fígado e Baço não palpáveis									
Hemograma: Hemácias: 3,64 x10 ⁶ /mm ³ ; Hb: 10,3 g/dL; Ht: 30,8 % Leucócitos:20400 (61% Blastos) /mm ³ ; Plaquetas:101000 /mm ³ *									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticóide: Prednisona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
6/4/2005	Pré	22	116	0,84	-	14,71	14,95		S. Down
13/5/2005	7 dias pós	20		0,80	-	14,24	15,69	*	
20/5/2005	14 dias pós				-	-	-	**	
25/5/2004	21 dias pós				-	14,87	17,12		
7/6/2005	28 dias pós	20			-	12,07	19,82		
13/6/2005	35 dias pós				13,23	11,48	21,05		
21/6/2005	42 dias pós				16,52	15,71	26,96		
28/6/2005	49 dias pós				12,4	11,4	24,7		
5/7/2005	56 dias pós	20		0,80	20,24	17,65	22,84		

* internada há 6 dias por Trombose Venosa Profunda (TVP) e Mucosite. Recebendo clexane, floconazol e nistatina

** internada há 14 dias por TVP, alta há 1 dia

Nome: RSS		RG-HC: 6109182B	
Data de nascimento:		Sexo: M	
Data do teste:		Idade: 14,4	Est. Pub: P ₃ G ₃
Peso: 38,8 kg	Z peso: -1,83	Altura: 164 cm	SC: 1,33 m ²
Anamnese: Dor em MM desde há 3 meses, febre desde há um mês, emagrecimento (↓ 8 kg)			
Exame Físico: REG, desc. +, emagrecido, Fígado a 3 cm RCD, Baço não palpável			
Hemograma: Hemácias: 2,8 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 8,1 g/dL; Ht: 26% Leucócitos: 20240/mm ³ (14%Blastos) ; Plaquetas: 209000/mm ³			
Classificação: LLA AR			
Glicocorticóide: Prednisona			
Observação:			

Resultados dos testes:

Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
13/12/2004	Pré	38,8	164	1,33	26,45	23,58	24,3		
20/1/2025	7 dias pós	45,2	164	1,43	-	5,74	6,92		"Cushingóide"
28/1/2005	14 dias pós	48	164	1,48	-	-	-		***
2/2/2005	21 dias pós				11,79	11,95	10,12		
10/2/2005	28 dias pós	49	164	1,49	8,23	7,51	12,83		
17/2/2005	35 dias pós				-	-	-		***
22/2/2005	42 dias pós				18,92	18,45	19,88	*	
1/3/2005	49 dias pós	50	164,5	1,51	6,98	6,67	9,3	**	
8/3/2005	56 dias pós	50,85	165	1,53	-	7,2	11,2		

* febre há um dia(39 C) diarreia e vômitos

** febre + neutropenia febril + diarreia - internado há 7 dias por 4 dias. Recebeu Cefepime e Metronidazol

*** não compareceu

Nome: SSBN				RG-HC: 6104990E						
Data de nascimento: 23/9/2000				Sexo: F						
Data do teste: 30/6/2004				Idade: 3,8 anos		Est. Pub: M ₁ P ₁				
Peso: 14,0 kg		Z peso: -2,00		Altura: 99,5 cm		Z Altura: -0,79		SC: 0,62 m²		
Anamnese: Febre há uma semana										
Exame Físico: REG, descorado ++, Fígado a 2 cm do RCD. Baço a 3-4 cm do RCE. Ausculta Pulmonar: MV + com roncos difusos										
Hemograma: Hemácias: 2,42 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 6,9 g/dL; Ht: 20% Leucócitos: 202000/ mm ³ (98% Blastos); Plaquetas: 90000										
Classificação: LLA AR										
Glicocorticoide: Prednisona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
30/6/2004	Pré	14	99,5	0,62	2,2	1,59		18,4		
10/8/2004	7 dias pós	15			11,4	9,15		13,83		
17/8/2004	14 dias pós				13,37	14,36		21,65		
24/8/2004	21 dias pós				13,04	11,96		20,32		
30/8/2004	28 dias pós				7,43	6,72		18,34		
6/9/2004	35 dias pós				-	-		-		
13/9/2004	42 dias pós	15		0,64	13,12	10,18		15,38		
21/9/2004	49 dias pós				-	-		-		*
28/9/2004	56 dias pós				7,56	7,91		19,63		

* não compareceu

Nome: TFO				RG-HC: 6105630H						
Data de nascimento: 27/9/2002				Sexo: F						
Data do teste: 11/8/2004				Idade: 1,9 anos		Est. Pub: M ₁ P ₁				
Peso: 10,0 kg		Z peso: -1,65		Altura: 80,0 cm		Z Altura: -1,3		SC: 0,47 m ²		
Anamnese: Tumor em face há um mês, petéquia e piora do quadro há 5 dias										
Exame Físico: REG, descorado +, Abaulamento malar à direita com elevação da aleta nasal D, edema palpebral, +++ à D, frio, mole; abaulamento do palato à D										
Hemograma: Hemácias: 4,33 x 10 ⁶ /mm ³ ; HB: 12,4 g/dL; Ht: 35% Leucócitos: 26900 mm ³ (79% Blastos); Plaquetas: 1220000										
Classificação: LLA AR										
Glicocorticóide: Dexametasona										
Observação:										
Resultados dos testes:										
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
11/8/2004	Pré	10	80	0,47	20,6	23,43	24,17			
15/9/2004	7 dias pós	10			13,64	10,99	19,88			sem quimioterapia
22/9/2001	14 dias pós				-	-	-		*	
29/9/2004	21 dias pós				7,36	6,74	15,61			
6/10/004	28 dias pós				-	16,1	18,03			
13/10/2004	35 dias pós				-	7,86	17,22			
20/10/2004	42 dias pós				17,77	14,2	20,59			
27/10/2004	49 dias pós				11,89	11,58	18,18			
3/11/2004	56 dias pós	10		0,47	10,69	9,38	14,24			

*internada de 14/9 até 22/9 por diarreia -- recebeu Metronidazol + cefepime. Alta no dia do teste; não comparaceu

Nome: VAG			RG-HC: 6110147D						
Data de nascimento: 23/3/2003									
Sexo: M									
Data do teste: 2/2/2005			Idade: 1,9						
Peso: 10,9 kg		Z peso: -1,13		Altura: 84 cm	Est. Pub: P ₁ G ₁ SC: 0,50 m²				
Anamnese: Equimoses há um mês. Febre há 4 dias									
Exame Físico: REG, Fígado a 3 cm RCD, Baço palpável no RCE, equimoses em MMII									
Hemograma: Hemácias: 3,88 x10 ⁶ /mm ³ ; HB:10,1 g/dL; Ht: 28 % Leucócitos: 45100/ mm ³ (92% blastos); Plaquetas:62000 /mm ³ *									
Classificação: LLA AR									
Glicocorticoide: Dexametasona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
2/2/2005	Pré	10,9	84	0,50	-	8,9	12,8		
11/3/2005	7 dias pós	10,5	84	0,49	-	13,3	24,77	*	
17/3/2005	14 dias pós	10,4	84	0,49	-	10,45	22,39		
24/3/2005	21 dias pós	10,5	85	0,50	-	7,22	18,11		
30/3/2005	28 dias pós				-	13,42	23,01		**
6/4/2005	35 dias pós				-	6,32	16,94		
13/4/2005	42 dias pós				-	15,01	17,51		**
18/4/2005	49 dias pós				-	12,71	18,71		
27/4/2005	56 dias pós	11			-	8,51	18,71		**

* celulite peri-orbitária – internado por 10 dias. Recebeu Cefepime e Vancomicina. Alta, um dia após o teste

Nome: VMS		RG-HC: 61103330F							
Data de nascimento: 23/3/2003									
Data do teste: 11/2/2005		Idade: 4,7	Sexo: F						
Peso: 16 kg	Z peso: -0,58	Altura: 107 cm	Est. Pub: M ₁ P ₁						
		Z Altura: -0,29	SC: 0,69 m ²						
Anamnese: Dor em membros e palidez há um mês, febre intermitente									
Exame Físico: REG, desc+/++, sem gânglios palpáveis, Fígado e Baço não palpáveis									
Hemograma: Hemácias: 2,28 x10 ⁶ /mm ³ ; HB:6,5 g/dL; Ht: 18 % Leucócitos:300/mm ³ ; Plaquetas:56000 /mm ³ *									
Classificação: LLA RB									
Glicocorticóide: Dexametasona									
Observação:									
Resultados dos testes:									
Data do teste	Tempo de Glicocorticóide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'	Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações
11/2/2005	Pré	16	107	0,69	-	3,63	18,86		
17/3/2005	7 dias pós	14,5			-	10,22	26,75		
24/2/2005	14 dias pós				-	13,93	26,5		
31/3/2005	21 dias pós				12,83	14,9	18,2	*	
7/4/2005	28 dias pós	15,5			7,37	8,05	22,01		
18/4/2005	35 dias pós				-	7,49	22,49		
25/4/2005	42 dias pós				15,05	13,93	24,35		
21/5/2005	49 dias pós	16			-	16,57	23,7		
9/5/2005	56 dias pós	16,4			16,63	12,02	25,26		

* neutropenia febril, internada por uma semana, recebeu cefepime

Nome: WJ				RG-HC: 6112191G							
Data de nascimento: 20/4/1999				Sexo: M							
Data do teste: 29/4/2005				Idade: 6,0		Est. Pub: P ₁ G ₁					
Peso: 25,0 kg				Z peso: 1,2		Altura: 125,0 cm		Z Altura: 1,85		SC: 0,84 m ²	
Anamnese: Dor em MM há dois meses. Fez uso de Prednisona por 21 dias até há 6 semanas. Piora do quadro há 2 semanas. Afebril											
Exame Físico: BEG, desc +, micropoliadenomegalia cervical, inguinal, axilar, flutuantes. Fígado e Baço não palpáveis											
Hemograma: Hemácias: 3,53 x10 ⁶ /mm ³ ; Hb:8,1 g/dL; Ht: 24 % Leucócitos:4600 (?% Blastos) /mm ³ ; Plaquetas:332000 /mm ³ *											
Classificação: LLA AR											
Glicocorticoide: Dexametasona											
Observação:											
Resultados dos testes:											
Data do teste	Tempo de Glicocorticoide	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície Corpórea (m ²)	Cortisol - 15'		Cortisol 0'	Cortisol 30'	Infecções	Observações	
29/4/2005	Pré	25	125	0,93	9,92	11,47		22,01			
3/6/2005	7 dias pós	27,5	125	0,98	5,46	4,73		12,53			
10/6/2005	14 dias pós				15,69	14,94		27,57			
17/6/2005	21 dias pós				16,33	15,11		18,75		*	
24/6/2005	28 dias pós	28	125	0,99	17,92	16,2		24,44			
1/7/2005	35 dias pós				-	16,3		20,4			
6/7/2005	42 dias pós				-	9,99		16,48			
13/7/2005	49 dias pós				-	9,99		16,48		*	
20/7/2005	56 dias pós	27		0,98	7,05	8,73		13,4		*	

* sem quimioterapia por leucopenia

8 REFERÊNCIAS

Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(3):838-43.

Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency. *Arch Dis Child.* 1999; 80(4):330-3.

Amatruda Jr TT, Hurst MM, D'Esopo ND. Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25(9):1207-17.

Arico M. Boccalatte MF. Silvestri D. Barisone E. Messina C. Chiesa R. Santoro N. Tamaro P. Lippi A. Gallisai D. Basso G. De Rossi G. Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2003; 88(7):747-53.

Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol.* 1987; 5(2):202-7.

Belgaumi AF. Al-Bakrah M. Al-Mahr M. Al-Jefri A. Al-Musa A. Saleh M. Salim MF. Osman M. Osman L. El-Solh H. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer*. 2003; 97:2898-903.

Bostrom BC, Sensel, Sather, Gaynon, PS, La MK, Johnston K, Erdman GR, Gold, S, Heeren HA, Hutchinson RJ, Provisor AJ, Trigg ME. Dexamethasone versus prednisone and daily oral weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*; 2003; 101:3809-17.

Briggel DH, Fang VS, Rosenfield RL Recovery of responses to ovine corticotropin-releasing hormone after withdrawal of a short course of glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1992; 74:1036-9.

Brook CG. Side effects of steroids revisited. *J Pediatr*. 2000; 137:3-4.

Burger B. Beier R. Zimmermann M. Beck JD. Reiter A. Schrappe M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) - experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 4(3):220-5.

Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old Spear. *Lancet*. 2005; 365:801-3.

Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 120000 randomized children. *Lancet*. 1996; 347:1783-8.

Cleri, LB, Haywood R. *Oncology pocket guide to chemotherapy*. 5^a ed. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 29-221.

Colli A. Maturação Sexual – Referências In Setian N (ed). *Endocrinologia pediátrica, aspectos físicos e metabólicas do recém nascido ao adolescente*. 2^a ed. São Paulo: Sarvier; 2002, p. 37-44.

Cunha CF, Silva IN, Finch FL. Early adrenocortical recovery after glucocorticoid therapy in children with leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2797-802.

D'Angio GJ, Vietti TJ. Old man river – the flow of pediatric oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15:1-11.

Dickstein G, Arad E, Shechner C. Low-dose ACTH stimulation test. *Endocrinologist*. 1997; 7:265-93.

Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, Lahav M. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):773-8.

Dickstein G. Hypothalmo-pituitary-adrenal axis testing: nothing is sacred and caution in interpretation is needed. *Clin Endocrinol*. 2001; 54: 5-6.

Dixon RB, Christy, NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am. J. Med*. 1980; 68:224-9.

Felner EI. Thompson MT. Ratcliff AF. White PC. Dicson BA. Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia. *J Pediatr*. 2000; 137:21-4.

Fessas P, Winstobe MM, Thomposn R, Cartwright GE. Treatment of acute leukemia with cortisone and corticotrophin. *Arch Intern Med*. 1954; 94(3):384-401.

Frankfurt O, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis in hematologic malignancies: updates. *Curr Opin Oncol*. 2004; 15: 552-63.

Fraser CG, Preuss FR, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA*. 1952; 149:1542-3.

Gaynon PS, Carrel AL. Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 457:593-605.

Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood. Molecular, cellular, and clinical considerations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995; 17:1-12.

Good TA, Benton JW, Kelley VC. Symptolatology resulting from withdrawal of steroid hormone therapy. *Arthritis Rheum*. 1959; 2:299-321.

Graber AL, Ney RL, Nicholson W E, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965; 25:11-6.

Greig, WR, Maxwell JD, Boyle JA, Lindsay RM, Browning MCK. Criteria for distinguishing normal from subnormal adrenocortical function using theSynacthen test. *Postgrad. Med. J*. 1969; 45: 307-13.

Grispoon SK, Biller BMK. Clinical review 62: laboratorial assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:923-31.

Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD, Sallan SE. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2000; 88:1964-9.

Hyman CB, Sturgeon P. Prednisone Therapy of acute lymphatic leukemia in children *Cancer* 1956;9:965-70.in Gaynon PS, Lustig RH.The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood. Molecular, cellular, and clinical considerations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995; 17:1-12.

Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, Sinks L, Chevalier L, Maurer HM, Koch K, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1991; 19:269-75.

Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2000; 85(2):652-7.

Kuperman H, Damiani D, Chrousos GP, Dichtchekian V, Manna TD, Filho VO, Setian N. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with leukemia before and after 6 weeks of high-dose glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2993-6.

Kuperman H. Corticoterapia. In Setian N (ed). *Endocrinologia pediátrica, aspectos físicos e metabólicas do recém nascido ao adolescente*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002, p. 397-408.

Lightner ES, Johnson H, Corrigan JJ. Rapid adrenocortical recovery after short-term glucocorticoid therapy. *Am. J. Dis. Child*. 1981; 135:790-2.

Mahachoklertwattana P, Vlaiyuk ST, Hongeng S, Okaschardone C Supression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroid and other cytotoxic agents. *J Pediatr*. 2004; 144:736-40.

Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmanti M. Toxicity of dexamethasone during all remission-induction chemotherapy: report of two cases and literature review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(1):27-35.

Meikle AW, Tyler FH, Potency and duration of action of glucocorticoid: effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med* 1977; 63: 200-7.

Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med*. 1987; 317:1098.

Murphy RG, Greenberg ML. Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1990; 65:1717-21.

Pearson OH, Eliel LP. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemia. *JAMA*. 1950;144:1249.

Petersen KB, Muller J, Rasmussen M, Schmiegelow K. Impaired adrenal function after glucocorticoid therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41:110-4.

Pinkel D. Historical perspective. In Pui CH (ed). *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p. 3-18.

Pui C-H, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. In Pui CH (ed). *Childhood leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p. 288-312.

Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol*. 1996; 44(2):151-6.

Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Hormone Research*. 1999; 52:73-9.

Salassa RM, Bennet WA, Keating FR Jr, Sprague RG. Postoperative adrenal cortical insufficiency. *JAMA*. 1953; 153:1509-15.

Saracco P, Bertorello N, Farinasso L, Einaudi S, Barisone E, Altare F, Corrias A, Pastore G. Steroid withdrawal syndrome during steroid tapering in childhood acute lymphoblastic leukemia: a controlled study comparing prednisone versus dexamethasone in induction phase *J Pediatric Hematol Oncol*. 2005; 27(3):141-4.

Schimmer P, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Hardamn JG, Limbird LE, Godmann Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, 10^a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1649-77.

Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992; 326:226-30.

Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001; 97(5):1211-8.

Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AL, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet*. 1979; 1:630-3.

Sullivan JN. Saturday conference: steroid withdrawal syndromes. *South Med J*. 1982; 75:726-33.

Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1998; 83(8):2726-9.

Van den Berg H, Vet R, Den Ouden E, Behrendt H. Significance of lymphoblasts in cerebrospinal fluid in newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic malignancies with bone marrow involvement: possible benefit of dexamethasone. *Med Pediatr Oncol*. 1995; 25:22-7.

Vestgaard P, Hoeck HC, Jakobson, PE, Lauberg P. Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults *Hormone and Metabolic Research* 1997; 29: 106-10.

Weintrob N, Sprecher E, Josefsberg Z, Weininger C, Aurbach-Klipper Y, Lazard D, Karp M, Pertzalan A. Standard and low-dose short adrenocorticotropin test compared with insulin-induced hypoglycemia for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.*1998; 83(1):88-92.