

PATRÍCIA DÉBORA CAVALCANTI TOSTA HERNANDEZ

**CRANIOFARINGIOMA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:
REPERCUSSÕES ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2017

PATRÍCIA DÉBORA CAVALCANTI TOSTA HERNANDEZ

**CRANIOFARINGIOMA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:
REPERCUSSÕES ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora:

Profa. Dra. Angela Maria Spinola e Castro

Co-orientadora:

Profa. Dra. Adriana Aparecida Siviero-Miachon

Especialidade: Pediatria

Área de Atuação: Endocrinologia

São Paulo

2017

Tosta-Hernandez, Patrícia Débora Cavalcanti

Craniofaringioma na infância e adolescência: repercussões endócrino-metabólicas / Patrícia Débora Cavalcanti Tosta-Hernandez
– São Paulo – 2017

xxi, 179p

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

Título em inglês: Craniopharyngioma in childhood and adolescence: endocrine-metabolic repercussions

1. Craniofaringioma/radioterapia; 2. Craniofaringioma/terapia;
3. Craniofaringioma/complicações; 4. Adiposidade;
5. Gordura abdominal; 6. Hormônio do crescimento.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

CHEFE DO DEPARTAMENTO:

Profa. Dra. Ana Lucia Goulart

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Dirceu Solé

PATRÍCIA DÉBORA CAVALCANTI TOSTA HERNANDEZ

**CRANIOFARINGIOMA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA:
REPERCUSSÕES ENDÓCRINO-METABÓLICAS**

PRESIDENTE DA BANCA:

Profa. Dra. Angela Maria Spinola e Castro

BANCA EXAMINADORA:

MEMBROS TITULARES:

Profa. Dra. Cristiane Kochi

Prof. Dr. Júlio Zaki Abucham Filho

Prof. Dr. Mauro Fisberg

MEMBRO SUPLENTE:

Prof. Dr. Luiz Cláudio Gonçalves de Castro

Dedicatória

Aos meus pais (Roberto, 'in memoriam' e Irajara), que sempre acreditaram no estudo e na cultura e se empenharam para meu desenvolvimento.

Ao meu esposo Marcus e meus filhos Henrique e Guilherme, pelo carinho e pela compreensão da minha ausência.

Aos pacientes oncológicos e seus familiares, que viram com o desenvolvimento deste estudo, uma possibilidade de melhor qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

A proposta deste projeto surgiu da Profa. Dra. Angela Maria Spinola e Castro, pois alguns aspectos clínicos e metabólicos desses pacientes ainda são considerados controversos. Além disso, havia o interesse em conhecer melhor que fatores levariam à obesidade. Como já havíamos feito um trabalho com esse tema, decidi aceitar o desafio.

Sem dúvida, todo processo de elaboração de uma tese leva a um grande amadurecimento profissional e pessoal. Apesar dos obstáculos e dificuldades, sempre encontramos pessoas disponíveis a ajudar. A todas elas, minha lembrança e agradecimento.

À Profa. Dra. Angela Maria Spinola e Castro, em primeiro lugar, por enxergar em mim alguém que poderia ajudar a cuidar dos pacientes oncológicos. Por compartilhar sua experiência com estes pacientes, ensinando não só o lado acadêmico das doenças, mas também sua visão dos aspectos pessoais e emocionais deles. Por sua orientação e apoio, pelas ideias, pela disponibilidade e por me conceder a oportunidade de desenvolver este trabalho.

À Profa. Dra. Adriana Aparecida Siviero-Miachon, caminhamos juntas desde o tempo da graduação. Participamos de muitos momentos importantes da vida pessoal e profissional uma da outra. Ajudamo-nos no ambulatório, em situações difíceis e em outras recompensadoras, onde enxergamos que nosso esforço vale a pena. Por seu incentivo, por sua cooperação e por dividir seu tempo com este projeto.

À Dra. Nasjla Saba Silva e Dra. Andrea Maria Cappellano, por todo empenho para com estes pacientes.

À equipe da Neurocirurgia coordenada pelo Dr. Sérgio Cavalheiro.

Ao Prof. Dr. Henrique Manoel Lederman e ao Dr. Frederico Adolfo Benevides Silva, pelo auxílio com os exames radiológicos.

À equipe médica do Instituto de Oncologia Pediátrica/Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (IOP/GRAACC), Dra. Carla Renata Pacheco Donato Macedo, Dra. Carlota Vitória Blassioli de Moraes, Dra. Eliana Maria Monteiro Caran, Dr. Flavio Augusto Vercillo Luisi, Dra. Maria Lúcia de Martino Lee, Dra. Monica dos Santos Cypriano, Dra. Sílvia Toledo, Dr. Victor Gottardello Zecchin, pela possibilidade em desenvolver meu trabalho.

Às recepcionistas, equipe de Enfermagem e Radiologia do IOP/GRAAC, Vera Lúcia Pereira de Santana, Ricardo Silva Ribeiro e Fábila Lopes, pela colaboração na realização dos exames, pela amizade e apoio que desenvolvemos no decorrer do estudo. À equipe do Serviço de Arquivos Médicos (SAME), por me ajudarem com prontidão na separação dos prontuários e pela gentileza com que sempre me receberam.

Ao Dr. Marcelo Pinheiro, pela colaboração com suas ideias e por concordar que utilizássemos seu aparelho de densitometria. Ao Tarcísio Lima de França, que gentilmente recebeu e realizou as densitometrias de meus pacientes.

À Elizabete Delbuono, Vanessa da Costa e Bruno Nicolaz Rhein, do Laboratório de Hematologia, e à Olga Margareth Wanderley de Oliveira Felix, do Laboratório de Transplante, do IOP/GRAACC, que concordaram em dividir o espaço do laboratório e me ajudaram com o preparo das amostras, sempre muito cordiais.

À estaticista Mitti Koyama, por sua grandiosa execução das análises estatísticas.

Aos residentes do Setor de Endocrinologia Pediátrica, da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), pela compreensão nos dias de coleta dos dados.

Aos professores do Departamento de Pediatria, da UNIFESP/EPM, pela caminhada e exemplo no exercício da Pediatria.

Aos amigos, colegas e familiares, que entenderam quando não estava presente nos eventos e que incentivaram e me apoiaram no decorrer deste projeto.

Aos amigos Herold Loreto Bossolan e Davilson Bossolan, pela paciência e atenção na edição deste trabalho.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	5
1.1.1 Objetivo Geral	5
1.1.2 Objetivos Específicos	5
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 Craniofaringioma	7
2.1.1 Histórico	7
2.1.2 Epidemiologia	7
2.1.3 Histologia	8
2.1.4 Manifestações clínicas iniciais	9
2.1.5 Imagem	9
2.1.6 Tratamento	10
2.1.6.1 Cirurgia	10
2.1.6.2 Radioterapia	11
2.1.6.3 Instilação de substâncias esclerosantes para tumores císticos recorrentes	11
2.1.6.4 Estratégia para o melhor tratamento	12
2.1.6.5 Recidiva	13
2.1.7 Efeitos adversos	13
2.2 Craniofaringioma como modelo para obesidade hipotalâmica	15
2.2.1 Controle energético do hipotálamo	16
2.2.2 Circuitos anorexigênico e orexigênico	17
2.2.3 Fisiopatologia da obesidade hipotalâmica	22
2.3 Síndrome Metabólica	23
2.4 Tratamento da obesidade no craniofaringioma	26
3 MÉTODOS	28
3.1 Desenho do estudo	29
3.2 Seleção da amostra	29
3.2.1 Processo de seleção da amostra	29

3.3 Critérios de Inclusão	30
3.4 Procedimentos	30
3.4.1 Características clínicas	31
3.4.2 Características relacionadas à doença e ao tratamento	31
3.4.3 Variáveis Antropométricas	32
3.4.4 Índices de Adiposidade	33
3.4.4.1 Índice de Massa Corpórea e Circunferências	33
3.4.4.2 Gordura total e sua distribuição	34
3.4.5 Análise de sobrevivência livre de obesidade	35
3.4.6 Perfil Endócrino-Metabólico	36
3.4.6.1 Glicose, insulina e suas relações	36
3.4.6.2 Perfil Lipídico	36
3.4.6.3 Pressão arterial	37
3.4.6.4 Fator de crescimento	37
3.4.7 Critérios para síndrome metabólica	38
3.4.8 Análise do “Grupo GH”	38
3.4.9 Métodos Estatísticos	38
3.4.9.1 Análise de sobrevivência livre de obesidade	38
3.4.9.2 Modelos de regressão linear múltipla	40
3.4.9.3 Modelos de regressão logística	40
3.4.9.4 Características clínicas, índices de adiposidade e perfil metabólico, de acordo com “Grupo GH”	41
4 RESULTADOS	42
4.1 Características da amostra	43
4.1.1 Características clínicas da doença e do tratamento	43
4.2 Características antropométricas, índices de adiposidade e de distribuição de gordura	46
4.3 Análise de sobrevivência livre de obesidade	47
4.4 Variáveis metabólicas, pressão arterial e fator de crescimento	51
4.5 Modelo de regressão linear múltipla para o Z-escore IMC (Z IMC)	52
4.6 Modelo de regressão logística para a circunferência da cintura (CC)	53

4.7 Modelo de regressão linear múltipla para a % gordura corporal total (%GCT)	55
4.8 Modelo de regressão linear múltipla para o tecido adiposo visceral (TAV)	57
4.9 Componentes da síndrome metabólica	58
4.10 Modelo de regressão logística para a presença de síndrome metabólica	60
4.11 Análise das características clínicas, índices de adiposidade e perfil metabólico, de acordo com “Grupo GH”	62
5 DISCUSSÃO	65
5.1 Características da amostra	66
5.2 Características relacionadas à doença	66
5.3 Tratamento	69
5.4 Reposições hormonais	71
5.5 Análise de sobrevivência	72
5.6 Índices de adiposidade e de distribuição de gordura	76
5.7 Perfil metabólico e componentes da síndrome metabólica	78
5.8 Limitações do estudo	79
5.9 Considerações finais	80
6 CONCLUSÕES	81
7 ANEXOS	83
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação esquemática dos núcleos hipotalâmicos	16
Figura 2:	Representação esquemática das populações de neurônios POMC e vias do α -MSH no NARq	18
Figura 3:	Representação esquemática das vias dos neurônios orexigênicos NPY/AgRP no NARq	19
Figura 4:	Interação dos circuitos do balanço energético	21
Figura 5:	Circuitos de sinalização periférica do balanço de energia e núcleos afetados com a lesão tumoral	23
Figura 6:	Representação esquemática do processo de seleção dos pacientes	29
Figura 7:	Corte axial de tomografia computadorizada de abdome, ao nível de L4-L5, mostrando o tecido adiposo subcutâneo (em amarelo) e o tecido adiposo visceral (em verde) nos pacientes com craniofaringioma	35
Figura 8:	Função de sobrevivência estimada pelo modelo de Cox multivariado, de acordo com o α -interferon e radioterapia	50
Figura 9:	Distribuição dos componentes de síndrome metabólica para 10 pacientes com craniofaringioma de 10 a 16 anos, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes	59
Figura 10:	Distribuição dos componentes de síndrome metabólica para 12 pacientes com craniofaringioma acima de 16 anos, de acordo a Federação Internacional de Diabetes	60
Figura 11:	Médias de Z estatura de acordo com o momento da avaliação (admissão e MAE), por “Grupo GH”	64

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

- Quadro 1:** Critérios para síndrome metabólica em adultos e modificada para crianças e adolescentes 26
- Quadro 2:** Valores de referência considerados alterados para diagnóstico de dislipidemia no perfil lipídico, de acordo com a faixa etária 37

TABELAS

- Tabela 1:** Características clínicas (variáveis numéricas) dos 57 pacientes com craniofaringioma 43
- Tabela 2:** Características clínicas, relacionadas à doença e ao tratamento (variáveis categóricas) dos 57 pacientes com craniofaringioma 45
- Tabela 3:** Características antropométricas, índices de adiposidade e distribuição de gordura dos 57 pacientes com craniofaringioma 46
- Tabela 4:** Categoria do Z IMC à admissão e no MAE dos 57 pacientes com craniofaringioma 48
- Tabela 5:** Modelo de regressão de Cox multivariado por características clínicas, antropométricas, índices de adiposidade e tratamento para o Z IMC 49
- Tabela 6:** Modelo de regressão linear misto para o Z IMC, considerando o Z IMC à admissão, tempo e o Z estatura 51
- Tabela 7:** Características das variáveis metabólicas, pressão arterial e IGF-1 dos 57 pacientes com craniofaringioma 52
- Tabela 8:** Regressão linear múltipla para o Z IMC no MAE 53
- Tabela 9:** Regressão logística para a circunferência da cintura 55
- Tabela 10:** Regressão linear múltipla para a %GCT 56

Tabela 11: Regressão linear múltipla para o TAV (cm ³)	58
Tabela 12: Regressão logística para síndrome metabólica	61
Tabela 13: Características clínicas, relacionadas à doença, índices de adiposidade, de distribuição de gordura e perfil metabólico por “Grupo GH”	63
Tabela 14: Padrão do Z estatura de acordo com o momento de avaliação (admissão e MAE), por “Grupo GH”	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABRASSO	Associação Brasileira para Avaliação da Saúde Óssea e Osteometabolismo
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AgRP	proteína agouti relacionada
ANOVA	análise de variância
α-interferon	alfa-interferon
α-MSH	hormônio estimulante de alfa-melanócitos
BHE	barreira hemato-encefálica
β-catenina	beta-catenina
BLEO	bleomicina
CART	transcritos regulados pela cocaína e anfetamina
CC	circunferência da cintura
CC/E	relação da circunferência da cintura pela estatura
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê em Ética e Pesquisa
CM	corpo mamilar
CT	colesterol total
DCV	doença cardiovascular
DGH	deficiência/deficiente de hormônio crescimento
DM2	diabetes mellitus
DNA	ácido desoxirribonucleico
DI	diabetes insípido
DP	desvio-padrão
DVP	derivação ventrículo-peritoneal
DXA	absorciometria por feixe duplo de raio-X
EM	eminência medial

EPM	Escola Paulista de Medicina
E2	estradiol
FSH	hormônio folículo estimulante
GABA	ácido gama-aminobutírico
GC	glicocorticoide
GCT	gordura corporal total
GH	hormônio de crescimento
GLP-1	peptídeo semelhante ao glucagon-1
GRAAC	Grupo de Apoio e Assistência à Criança com Câncer
Gy	Gray
HA	hipotálamo anterior
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	hemoglobina glicada
HD	hipotálamo dorsal
HDL	lipoproteína de alta densidade
HL	hipotálamo lateral
HOMA1-IR	modelo de avaliação de homeostase - resistência à insulina
HP	hipotálamo posterior
HT	hormônio tireoidiano
HVM	hipotálamo ventromedial
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina-1
IGFBP-3	proteína carreadora do fator de crescimento semelhante à insulina-3
IMC	índice de massa corpórea
IML	coluna intermediolateral
IOP	Instituto de Oncologia Pediátrica
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Clínica

KIMS	<i>Pfizer International Metabolic Database</i>
LC	locus ceruleus
LDL	lipoproteína de baixa densidade
Lep	leptina
LH	hormônio luteinizante
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LT4	levo-tiroxina
MAE	momento atual do estudo
MC4R	receptor da melanocortina-4
MU	milhões de unidades
NARq	núcleo arqueado
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NDM	núcleo dorsomedial
NDV	núcleo motor dorsal do vago
NHANES	Pesquisa Nacional de Avaliação da Saúde e Nutrição
NP	núcleo pré-optico
NPV	núcleo paraventricular
NVM	núcleo ventromedial
NPY	neuropeptídeo Y
NSO	núcleo supra-óptico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PDCTH	Patrícia Débora Cavalcanti Tosta Hernandez

POMC	proopiomelanocortina
PYY	hormônio proteico YY
QO	quiasma óptico
rhGH	hormônio de crescimento recombinante humano
RI	resistência insulínica
RM	ressonância nuclear magnética
RT	radioterapia
SBDens	Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
SER	serotonina
SM	síndrome metabólica
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
TAS	tecido adiposo subcutâneo
TAT	tecido adiposo total
TAV	tecido adiposo visceral
TC	tomografia computadorizada
TCE	traumatismo crânio-encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	triglicérides
TOTG	teste de tolerância oral à glicose
TSH	hormônio tireoestimulante
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VC	velocidade de crescimento
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z Estatura	Z escore de estatura
Z IMC	z escore do índice de massa corpórea

Z Peso

z escore do peso

RESUMO

Objetivo: Avaliar, em pacientes com craniofaringioma, as características clínicas, antropométricas, os índices de adiposidade e, correlacionar esses parâmetros com o tipo de tratamento realizado, deficiência de hormônio de crescimento (GH), uso de hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) e adiposidade à admissão. Analisar os fatores de risco associados à evolução da obesidade desde a admissão até o momento atual. **Métodos:** Cinquenta e sete pacientes tratados por craniofaringioma, foram submetidos à avaliação transversal (momento atual do estudo - MAE) e à análise de sobrevivência. Foram avaliadas características clínicas, reposições hormonais, tipo de tratamento, variáveis antropométricas (Z-escore de peso e estatura – Z peso e Z estatura, à admissão e no MAE), índices de adiposidade (Z-escore do índice de massa corpórea - Z IMC, sua categoria à admissão e no MAE - sobrepeso ou obesidade, gordura corporal total - %GCT, tecido adiposo visceral e subcutâneo - TAV e TAS) e componentes da síndrome metabólica (SM), por modelos de regressão múltipla e logística. Considerou-se a divisão da amostra, de acordo com a deficiência do GH e uso de rhGH: deficiente de GH (DGH) com “crescimento sem GH”, DGH em uso de rhGH no MAE, DGH com uso prévio de rhGH, DGH em programação de rhGH e não-DGH. A análise de sobrevivência avaliou a piora da categoria do Z IMC de acordo com índices de adiposidade à admissão, tratamento e uso de rhGH. **Resultados:** A média de idade à admissão foi de 9,6 e no MAE de 16,6 anos, 61,4% homens. O tratamento mais frequente foi (24/57; 42,1%) cirurgia e radioterapia (RT) e 54/57 (94,7%) faziam pelo menos duas reposições hormonais. Vinte e seis dos 57 pacientes (45,6%) apresentavam DGH com crescimento apropriado (sem GH). Na análise de sobrevivência, a mediana do tempo de piora da categoria do Z IMC foi 3,2 anos após o primeiro tratamento, sendo que os pacientes que receberam RT e α -interferon demoraram mais para piorar. O Z IMC piorou igualmente ao longo do tempo, independente da sua categoria ao diagnóstico. Não houve influência do Z estatura sobre o Z IMC. O Z IMC à admissão piorou o Z IMC no MAE ($p=0,005$). A %GCT foi maior nos pacientes com Z IMC mais elevado à admissão ($p<0,001$) e a %GCT e o TAV foram menores nos pacientes em uso de rhGH no MAE ($p<0,05$). Os obesos à admissão apresentaram mais alteração na circunferência da cintura (CC) ($p=0,019$) e mais ocorrência de SM ($p=0,031$). **Conclusões:** Os pacientes com craniofaringioma pioraram a categoria do Z IMC com mediana de 3,2 anos após o primeiro tratamento. Em relação ao tratamento, a categoria do Z IMC piorou menos com uso de α -interferon e RT. Independente da categoria do Z IMC à admissão, houve aumento do Z IMC às custas de ganho real de peso, sem perda de estatura. Quanto maior o Z IMC à admissão, maior o Z IMC e a %GCT no MAE. O uso do rhGH no MAE teve efeito benéfico sobre a adiposidade, diminuindo a %GCT e o TAV.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical and anthropometric characteristics and adiposity indexes of patients with craniopharyngioma and to correlate these parameters with the type of treatment performed, growth hormone deficiency (GHD), recombinant human growth hormone (rhGH) replacement therapy and adiposity at diagnosis. To analyze the risk factors associated with the evolution of obesity from diagnosis to the present moment. **Methods:** Fifty seven patients treated for craniopharyngioma underwent transversal evaluation (MAE) and survival analysis. Clinical characteristics, hormone replacement, type of treatment, anthropometric variables (Z score of weight and stature, at diagnosis and in MAE), adiposity indexes (Z BMI category at diagnosis and in MAE - overweight or obesity, percentage body fat (%BF), visceral and subcutaneous adipose tissue - VAT and SAT), criteria for metabolic syndrome (MS) were analysed by multiple regression and logistic models. The sample was divided according to GHD and rhGH replacement therapy: GHD with growth without GH, GHD using rhGH in MAE, GHD with prior rhGH use, GHD in programming of use rhGH and non-GHD. Survival analysis assessed the worsening of the Z BMI category according to adiposity indexes at diagnosis, treatment and rhGH replacement. **Results:** The medium age at diagnosis was 9.6 years-old and in MAE 16.6, 61.4% men. Surgery and radiotherapy (RT) was the most frequent combination of treatment (24/57; 42.1%) were treated with and 54/57 (94.7%) received at least two hormone replacements. Twenty-six of the 57 patients (45.6%) presented GHD with growth without GH. In the survival analysis, median time to worsening Z BMI category was 3.2 years after first treatment, with patients receiving both RT and α -interferon taking longer to worsen. Z BMI worsened equally over time, regardless of the category at diagnosis. There was no influence of Z stature on Z BMI. The Z BMI at diagnosis worsened the Z BMI in the MAE ($p=0.005$). %BF was higher in patients with higher Z BMI at diagnosis ($p < 0.001$) and %BF and VAT were lower in patients using rhGH in MAE ($p < 0.05$). Obese patients at diagnosis presented more alteration in waist circumference (WC) ($p=0.019$) and more occurrence of MS ($p=0.031$). **Conclusions:** Patients with craniopharyngioma worsened the category of Z BMI with a median of 3.2 years after the first treatment. Regarding treatment, Z BMI category worsened less with α -interferon and RT use. Regardless of Z BMI category at diagnosis, there was an increase in Z BMI due to real weight gain, without height loss. The higher Z BMI at diagnosis, the higher the Z BMI and the %BF at the MAE. Replacement of rhGH at MAE had a beneficial effect on adiposity, decreasing %BF and VAT.

1 INTRODUÇÃO

O progresso das terapias oncológicas nos últimos anos fez aumentar de modo significativo a sobrevida dos pacientes tratados por câncer na infância (Oeffinger et al., 2006). Entretanto, a cura tem um preço, porque existem vários efeitos adversos que se desenvolvem em consequência da doença de base, da quimioterapia e principalmente da RT.

Até a década de 90, o principal objetivo dos estudos em efeitos tardios era avaliar as deficiências hipofisárias e a infertilidade, visto que as sequelas endócrinas eram, nessa época, consideradas os principais efeitos adversos apresentados pelos sobreviventes de uma câncer tratado na infância (Lyen e Grant, 1982; Brown et al., 1983; Stahnke et al., 1984; Sorva et al., 1988; Ogilvy-Stuart et al., 1992; Sklar, 1994; De Vile et al., 1996a; Grundy et al., 1997). Com o mesmo objetivo, em 1998, teve início o grupo de pesquisa em onco-endocrinologia e efeitos tardios do Instituto de Oncologia Pediátrica/ Grupo de Apoio à Criança e ao Adolescente com Câncer (IOP/GRAAC), na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

Em sintonia com o progresso dos trabalhos em efeitos tardios realizados em outros países iniciou-se uma linha de pesquisa, com o objetivo de estudar de forma mais aprofundada outros comprometimentos do sistema endócrino, que não fossem apenas os afetados pelos tratamentos, mas que pudessem prever alterações futuras. As principais pesquisas foram realizadas com pacientes tratados por leucemia linfocítica aguda (LLA) na infância, com avaliação dos componentes da SM, risco cardiovascular, alterações ósseas e a busca por marcadores biológicos para justificar ou prever as alterações metabólicas na doença oncológica, como leptina, adiponectina e outras citocinas inflamatórias. Foi possível demonstrar nesses pacientes, que ocorre aumento da gordura corporal com predomínio abdominal, como consequência do tratamento radioterápico adjuvante, além da evolução para SM e doença cardiovascular (DCV). Muito relevante também foi a comprovação de que a visfatina pode representar, nos sobreviventes, um papel importante na complexa relação entre osso e composição corporal e possivelmente poderá explicar mecanismos ainda desconhecidos ligando metabolismo ósseo e câncer (Siviero-Miachon et al., 2007; Siviero-

Miachon et al., 2008; Siviero-Miachon et al., 2009; Siviero-Miachon et al., 2011; Siviero-Miachon et al., 2013; Siviero-Miachon et al., 2015a, b).

Com o objetivo de estudar um modelo com alterações metabólicas mais bem definidas e uma referência em obesidade hipotalâmica, escolhemos avaliar pacientes com craniofaringioma.

O craniofaringioma é um tumor raro da região selar e supraselar, com componente sólido e cístico, histologicamente não maligno, porém com efeito de comprometimento de diversas estruturas hipotalâmicas e adjacentes devido à sua localização e expansão. Inicialmente, o tumor era tratado com cirurgia radical, com o objetivo de evitar recidiva, mas essa conduta pode levar a déficits visuais, neurológicos, cognitivos e endocrinológicos irreversíveis. Com o tempo e a observação da evolução dos pacientes, a cirurgia com ressecção parcial, tornou-se o procedimento de escolha, seguida de radioterapia ou uso de medicações locais, indicadas mais especificamente nos tumores com componente cístico predominante (Karavitaki et al., 2006; Iughetti e Bruzzi, 2011; Müller, 2014). As alterações endócrino-metabólicas mais prevalentes são o hipopituitarismo - ou pan-hipopituitarismo, obesidade hipotalâmica, presença de componentes da SM, (frequentes nos pacientes mais jovens) e SM (pacientes adultos jovens). Todas essas condições têm morbidades importantes e predisõem à DCV (Srinivasan et al., 2004; Cohen et al., 2013a; Müller, 2014; Rosenfeld et al., 2014; Roth, 2015; Mortini et al., 2016).

Desde o início dos anos 2000, têm sido publicados diversos trabalhos em relação ao dano hipotalâmico do tumor e suas consequências, à mudança da forma de tratamento, à história pregressa ao diagnóstico e formas de tratamento da obesidade hipotalâmica. A equipe de Neurocirurgia do IOP/GRAACC tem extensa experiência no uso do alfa-interferon (α -interferon) intra-tumoral. Em um estudo preliminar de 22 pacientes com craniofaringioma tratados exclusivamente com esta droga comparados a outros tipos de tratamento (cirurgia e bleomicina), observou-se que os pacientes tratados com α -interferon apresentavam menor perda estatural e menos déficits hormonais (Spinola-Castro et al., 2006).

Tendo como modelo a grande experiência do grupo de estudo multicêntrico alemão (Müller et al., 2001; Harz et al., 2003; Müller et al., 2004; Müller et al., 2011; Müller, 2014; Hoffmann et al., 2014; Hoffmann et al., 2015; Sterkenburg et al., 2015; Sterkenburg et al., 2016), a partir dos resultados do trabalho preliminar realizado no IOP/GRAACC (Spinola-Castro et al., 2006) e da observação e acompanhamento destes pacientes no Ambulatório de Onco-Endocrinologia, fica evidente a necessidade de melhor entender a evolução desta doença, sua relação com a terapia, a evolução do ganho de peso (obesidade hipotalâmica) e o comportamento endócrino-metabólico, considerando as dificuldades do tratamento e a importância das repercussões clínicas da doença.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar as características endócrino-metabólicas e o grau de comprometimento hipotalâmico dos pacientes tratados por craniofaringioma na infância e adolescência.

1.1.2 Objetivos Específicos

Avaliar no momento atual e de forma retrospectiva os seguintes aspectos:

1. A evolução do IMC ao longo do período e correlacioná-lo à: IMC à admissão, tratamento, reposições hormonais e uso de rhGH;
2. Variáveis relacionadas à composição corporal e distribuição de gordura e correlacioná-las à: IMC à admissão, tratamento, reposições hormonais e uso de rhGH;
3. Prevalência de SM e seus componentes e correlacioná-la à: IMC à admissão, tratamento, reposições hormonais e uso de rhGH.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Craniofaringioma

2.1.1 Histórico

Em 1857, Zenker foi o primeiro a identificar massas de células que pareciam epitélio escamoso na *pars distal* e *tuberalis* da hipófise e apenas em 1902, Saxer relatou um tumor com esse mesmo tipo de células. Dois anos após, Erdheim descreveu detalhadamente esse agrupamento de células na superfície anterior do infundíbulo da hipófise de adultos, em tamanhos, formas e número variados. Como alguns grupos continham pequenos cistos semelhantes a certos tumores hipofisários, ele propôs que essas lesões tivessem a mesma origem e chamou-as de neoplasia do ducto hipofisário (Karavitaki et al., 2006; Rosenfeld et al., 2014).

A primeira remoção cirúrgica de tumor com manifestações de crescimento hipofisário, em um paciente sem acromegalia foi relatado em 1910. Susman, em 1932, também fez relato desses grupos de células. Vários nomes foram sugeridos até que nesse mesmo ano, Cushing apresentou o nome “craniofaringioma” e comentou que esse nome “desajeitado” foi empregado para tentar explicar o tumor “caleidoscópico”, sólido e cístico, que tinha origem de restos epiteliais advindos do fechamento imperfeito da hipófise ou ducto craniofaríngeo (Karavitaki et al., 2006; Rosenfeld et al., 2014).

2.1.2 Epidemiologia

A incidência do craniofaringioma é de 0,5-2,0 casos por milhão de pessoas por ano. Na infância e adolescência, representa 1-15% de todos os tumores intracranianos e aproximadamente metade dos tumores selares e supra-selares (Müller et al., 2004; Srinivasan et al., 2004; Ierardi et al., 2007; Müller, 2011; Elowe-Gruau et al., 2013; Page-Wilson et al., 2012; Bretault et al., 2013; Rosenfeld et al., 2014; Sterkenburg et al., 2015). O diagnóstico durante a infância e adolescência corresponde a 30-50% de todos os casos e os picos de incidência ocorrem entre cinco e dez anos e entre 50-75 anos (Iughetti e Bruzzi, 2011; Müller

et al., 2011; Elowe-Gruau et al., 2013). A localização é a característica mais importante para este tumor (Lustig, 2011).

2.1.3 Histologia

O craniofaringioma origina-se a partir de malformações embriogênicas de células ectodérmicas (não-gliais) da bolsa de Rathke, tem baixo risco de malignidade histológica e se desenvolve em meio às estruturas da linha média (Srinivasan et al., 2004; Müller et al., 2011; Roth et al., 2012). Nas crianças e adolescentes, o tipo histológico mais frequente é o adamantinomatoso, com componente cístico, sólido e calcificações, associado à morbidade elevada e mortalidade ocasional (Ierardi et al., 2007; Müller, 2015). O tipo papilífero é predominantemente sólido, mais comum nos adultos, na frequência de 14 a 50% (Müller et al., 2011).

A mutação no gene CTNNB1, que codifica a β -catenina, está presente em mais de 70% dos tumores adamantinomatosos (Müller, 2015). Essa mutação interfere com a proteína β -catenina, levando ao seu acúmulo no núcleo celular, e tornando-a resistente à degradação, causando a hiperativação da via de sinalização Wnt, que está implicada na proliferação, diferenciação e desenvolvimento celular e de várias neoplasias (Karavitaki et al., 2006; Campanini et al., 2010; Hage et al., 2014; Müller, 2015; Martinez-Barbera, 2015; Martinez-Barbera e Andoniadou, 2016). As células com acúmulo de β -catenina formam agrupamentos que não estão presentes nos tumores do tipo papilífero, nos quais ocorre a mutação no gene BRAF, nem tampouco em outros tumores hipofisários.

Existe uma hipótese de que a mutação CTNNB1 das crianças com craniofaringioma adamantinomatoso comece durante a vida fetal, predispondo, já nesse período, à formação dos agrupamentos celulares, induzidos pela β -catenina que envia sinais para as células vizinhas de forma parácrina. Essa ativação (parácrina) pode levar à diminuição dos somatotrofos, na presença desses tumores, justificando a alteração de crescimento que as crianças afetadas podem

apresentar (Larkin e Ansorge, 2013; Martinez-Barbera, 2015; Martinez-Barbera e Andoniadou, 2016).

O craniofaringioma é um tumor considerado benigno, com comportamento biológico que está de acordo com grau I da classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Rosenfeld et al., 2014; Daubenbüchel e Müller, 2015; Martinez-Barbera, 2015; Mortini et al., 2016). Essa classificação considera várias características do tumor como a histologia, a alteração molecular e o comportamento pós tratamento, entre outras (Louis et al., 2014). O grau I é considerado como baixo grau de malignidade (Müller, 2016a).

2.1.4 Manifestações clínicas iniciais

As manifestações clínicas apresentadas na literatura por diferentes autores, geralmente descrevem nos pacientes com craniofaringioma ao diagnóstico, sintomas inespecíficos, relacionados ao aumento da pressão intracraniana, como cefaleia e náuseas e alterações visuais (62-84%). Queixas endocrinológicas iniciais podem estar presentes em baixa frequência, como baixa estatura 7%, poliúria 2-17% (Sklar, 1994). Muitas vezes o diagnóstico é feito anos após os sintomas iniciais, como em pacientes acompanhados por baixa estatura (Karavitaki et al., 2006; Müller et al., 2004; Müller, 2016a).

2.1.5 Imagem

O craniofaringioma se apresenta como parcialmente cístico na região selar, tanto na tomografia computadorizada (TC) como na ressonância magnética (RM). Os predominantemente císticos compreendem 46 a 64% dos casos e os sólidos 18-39%. Tanto pela TC como pela RM, seu tamanho pode variar de menos de dois a mais de cinco centímetros (Karavitaki et al., 2006; Bordallo et al., 2011). A maioria dos craniofaringiomas são intra e supra-selares (mistos) (95%), 20 a 30% exclusivamente supra-selares e 5 a 15% exclusivamente intra-selares

(Karavitaki et al., 2006; Müller et al., 2011; Roth et al., 2012; Daubenbüchel e Müller, 2015; Mortini et al., 2016).

A topografia inicial pode se correlacionar com o prognóstico e qualidade de vida do paciente (Müller, 2016a). Foram propostas classificações de envolvimento hipotalâmico inicial à RM para o planejamento cirúrgico e possíveis comorbidades futuras (Meuric et al., 2005; Puget et al., 2007; Van Gompel et al., 2010; Müller et al., 2011; Mortini et al., 2016).

2.1.6 Tratamento

2.1.6.1 Cirurgia

O craniofaringioma é considerado um tumor desafiador para os neurocirurgiões, pois está localizado na linha média, é profundo e tem íntima relação com estruturas neurovasculares importantes. Os tipos de abordagem cirúrgica podem ser a ressecção total ou parcial, com RT adjuvante. A ressecção total é uma opção quando não há envolvimento hipotalâmico e tende a evitar recidiva. Entretanto, disfunções visuais, neurocognitivas e hipotalâmicas-hipofisárias subsequentes são prevalentes. Atualmente, prefere-se a cirurgia parcial seguida de RT, pois tem menor morbidade, aumento da sobrevida geral e do tempo livre de doença (Ierardi et al., 2007; Bordallo et al., 2011; Müller et al., 2011; Iughetti e Bruzzi, 2011; Sughrue et al., 2011; Gautier et al., 2012; Cohen et al., 2013a; Bretault et al., 2013; Rath et al., 2013; Yuen et al., 2014; Rosenfeld et al., 2014; Alli et al., 2016; Müller, 2016a). O risco inerente à cirurgia é mais relevante em crianças, nas quais os tumores tendem a serem maiores do que nos adultos (Caldarelli et al., 2005). Em alguns casos, com tumores menores, sem comprometimento neuro-oftalmológico ou endocrinológico, pode-se optar apenas por observação sem qualquer abordagem, mantendo o paciente em frequente avaliação (Bordallo et al., 2011).

As vias de abordagem podem ser transcraniana (linha média, fronto-lateral) e endonasal transesfenoidal. A via transcraniana é utilizada em tumores

com extensão supra-selar. A via transesfenoidal é a opção quando o tumor é pequeno e intra-selar e pode ser indicada em crianças, após os três anos de idade, quando a pneumatização do seio esfenóide já ocorreu (Cohen et al., 2013a; Alli et al., 2016; Müller, 2014; Müller, 2016a).

Os tumores da infância geralmente estendem-se para a região supra-selar e necessitam ser removidos via transcraniana. Sua ressecção é mais difícil, devido à histologia (adamantinomatoso), dimensões (são maiores), presença de cisto, calcificações e aderência especialmente no tecido nervoso adjacente, devido à fibrose e inflamação (Müller, 2015).

2.1.6.2 Radioterapia

A RT como primeiro tratamento em crianças é uma opção rara, devido aos efeitos adversos. Após ressecção parcial, precoce ou tardia, em lesões supra-quiasmáticas com invasão do hipotálamo é uma indicação frequente e parece prevenir hiperfagia e desordens neuropsicológicas (Caldarelli et al., 2005; Müller et al., 2011; Elowe-Gruau et al., 2013).

A dose de irradiação total convencional de 54 Gray (Gy), dividida em frações, é aceita globalmente. A RT pode causar prejuízo na função neurocognitiva, alterações endócrinas e aumento discreto do risco de tumores secundários (0-5%) (Caldarelli et al., 2005; Bordallo, et al., 2011; Müller et al., 2011; Bretault et al., 2013; Cohen et al., 2013a; Elowe-Gruau et al., 2013; Daubenbüchel e Müller, 2015; Bao et al., 2016b).

2.1.6.3 Instilação de substâncias esclerosantes para tumores císticos recorrentes

O implante de cateter intracístico de Omay, com reservatório subcutâneo, é um método que auxilia a descompressão repetida de craniofaringiomas císticos e uso posterior de substâncias esclerosantes, como o α -

interferon e antigamente, a bleomicina (Cavalheiro et al., 2005; Müller, 2011; Cohen et al., 2013a; Rosenfeld et al., 2014; Alli et al., 2016). O cateter é inserido na porção cística do tumor, por craniotomia subfrontal e o máximo de fluido intratumoral é removido em dias alternados. O α -interferon pode induzir a apoptose das células tumorais mediada pelo sistema Fas-FasL. Ele é administrado em ciclos compostos por 12 sessões, em média, com três MU α -interferon. Quando não há diminuição do tumor, dá-se início a nova série de sessões. O volume tumoral é avaliado por RM e a redução de mais de 90% de seu volume é considerada resposta completa. A resposta é considerada parcial ou *minor*, quando a redução tumoral é de 70% ou menos, o que pode justificar o início de um novo ciclo de medicação. O número de ciclos e o intervalo entre eles são variáveis (Cavalheiro et al., 2005; Ierardi et al., 2007). O tratamento com substâncias esclerosantes intratumoral pode reduzir ou adiar os efeitos adversos (Karavitaki et al., 2006; Steinbok, 2015).

A bleomicina é um antibiótico antitumoral que interfere na replicação do DNA do tumor, levando à degeneração celular, com efeito principalmente sobre a parte cística. Devido à neurotoxicidade, em caso de extravasamento perilesional, seu uso foi descontinuado na maioria dos serviços (Karavitaki et al., 2006; Bordallo et al., 2011; Cohen et al., 2013a).

2.1.6.4 Estratégia para o melhor tratamento

A melhor abordagem terapêutica para o craniofaringioma vem sendo tema de debate há muitos anos e ainda há controvérsias sobre o tratamento ideal. O principal objetivo é a remoção total do tumor com mínimo efeito adverso, o que nem sempre é conseguido (Caldarelli et al., 2005). O planejamento terapêutico pré-operatório deve considerar predominantemente a localização do tumor (intra/supra-selar ou misto), a invasão do hipotálamo e sua relação com o infundíbulo e haste hipofisária. O tratamento deve ser individualizado, de acordo com características do tumor e do paciente (Vinchon et al., 2009; Müller et al., 2011; Cohen et al., 2013a; Rosenfeld et al., 2014; Daubenbüchel e Müller, 2015).

Uma perspectiva futura pode estar na terapia medicamentosa através de substâncias inibidoras da mutação genética específica para cada tipo histológico (papilífero-BRAF, adamantinomatoso- β -catenina), prevenindo a infiltração hipotalâmica (Martinez-Barbera, 2015; Müller, 2016a).

2.1.6.5 Recidiva

Em crianças mais jovens, existe o risco de recorrência mesmo após cirurgia total (Müller, 2011). Pode haver progressão do tumor residual em 70 a 90% dos casos após a ressecção parcial, mas quando esse procedimento é complementado pela RT, a frequência de progressão da doença é de aproximadamente 20% e tem como consequências a dificuldade no tratamento e agravamento do prognóstico. De Vile et al., (1996c) observaram que idade (menor), tamanho do tumor (maiores) e hidrocefalia foram fatores de risco para a recorrência do tumor. Considera-se a idade do paciente um fator importante para a decisão sobre a reabordagem cirúrgica e/ou tratamento com RT. O manejo das recorrências é difícil devido à aderência decorrente de cirurgias ou RT anteriores. Questiona-se a possibilidade de tumores recidivantes serem mais agressivos que a lesão original (Vinchon et al., 2009; Müller et al., 2011; Roth et al., 2012; Cohen et al., 2013a; Klimo et al., 2015; Daubenbüchel e Müller, 2015; Alli et al., 2016; Müller, 2016a).

2.1.7 Efeitos adversos

Os pacientes com craniofaringioma podem evoluir com diversas deficiências como visuais, cognitivas, neurológicas, endocrinológicas, além de distúrbios do sono e da temperatura, causados pela doença em si ou pelos procedimentos terapêuticos, como a cirurgia (Caldarelli et al., 2005; Karavitaki et al., 2006; Müller, 2011; Rosenfeld et al., 2014; Erfurth, 2015; Steinbok, 2015). Dentre as alterações endocrinológicas estão o hipo/pan-hipopituitarismo, principalmente nos pacientes diagnosticados antes dos dez anos de idade (Roth et

al., 2012; Steinbok, 2015). O diabetes insípido (DI) transitório pode estar presente em quase todos os pacientes, enquanto que o permanente em 25 a 86% deles (Karavitaki et al., 2006; Daubenbüchel e Müller, 2015, Steinbok, 2015). Em geral, há atraso puberal e raros casos de puberdade precoce (De Vile et al., 1996a; Karavitaki et al., 2006). A deficiência do hormônio tireoestimulante (TSH) e do GH podem ocorrer em aproximadamente 90% dos casos, com boa resposta às respectivas reposições.

Um fenômeno observado nos pacientes com craniofaringioma é o crescimento normal sem perdas na estatura final, o chamado “crescimento sem GH”, observado principalmente naqueles que apresentaram lesão hipotalâmica (Müller et al., 2004; Kalina et al., 2009; Iwayama et al., 2011; Müller, 2011). De Vile et al. (1996a) notou a ocorrência desse fenômeno nos pacientes que apresentaram excessivo ganho de peso após cirurgia. A plena compreensão da fisiologia desse fenômeno ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se do envolvimento da hiperinsulinemia, hiperprolactinemia e hiperleptinemia levando ao aumento do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (Geffner et al., 2004; Srinivasan et al., 2004; Karavitaki et al., 2006; Trivin et al., 2009; Daubenbüchel e Müller, 2015).

Outro efeito adverso é a obesidade que pode estar presente anos antes do diagnóstico (Müller et al., 2004; Srinivasan et al., 2004; Müller et al., 2011; Page-Wilson et al., 2012; Erfurth, 2015; Daubenbüchel e Müller, 2015). A lesão tumoral (localização) e o tratamento cirúrgico são tidos como fatores causais para o aumento do peso (Müller, 2011; Rosenfeld et al., 2014; Daubenbüchel e Müller, 2015). Vários autores ainda estudam outros fatores para o ganho de peso, como o tamanho da lesão, o grau de envolvimento hipotalâmico, presença de hipertensão intracraniana, obesidade ao diagnóstico, tipo de tratamento, além do tempo em que ocorre a progressão da obesidade, buscando alternativas para minimizar a evolução para este efeito adverso (De Vile et al., 1996b; Müller et al., 2001; Müller et al., 2011; Roth, 2011; Cohen et al., 2013a; Park et al., 2013; Khan et al., 2014; Rosenfeld et al., 2014; Haliloglu e Bereket, 2015; Steinbok, 2015; Müller, 2016a). Gasto energético, ingestão calórica, atividade física diminuída por aumento da

melatonina diurna também são estudados (Harz et al., 2003; Müller, 2010; Daubenbüchel e Müller, 2015; Haliloglu e Bereket, 2015). Nesse sentido, são encontrados na literatura em torno de 40 trabalhos em cujos títulos há a palavra obesidade relacionada ao craniofaringioma, em revisão no pubmed até dezembro de 2016. Por ser uma doença rara, com frequência de sobrevida e efeitos adversos na qualidade de vida aumentados, vários estudos multicêntricos tem sido feitos (Müller, 2011; Müller et al., 2011; Gautier et al., 2012; Hoffmann et al., 2015; Sterkenburg et al., 2015; Sterkenburg et al., 2016).

2.2 Craniofaringioma como modelo para obesidade hipotalâmica

A lesão tumoral pode levar à síndrome intratável de ganho de peso, chamada ‘obesidade hipotalâmica’ que é significativa para a redução da qualidade de vida a longo prazo (Iughetti e Bruzzi, 2011). O craniofaringioma é considerado uma doença modelo para esse tipo de obesidade, sendo implicado como causa em 50% dos casos descritos. (Iughetti e Bruzzi, 2011; Lustig, 2011; Roth, 2011; Page-Wilson et al., 2012; Roth et al., 2012; Haliloglu e Bereket, 2015). Como o hipotálamo é uma estrutura pequena (quatro mL), o tumor pode romper mecanismos de controle da saciedade, fome e balanço energético.

A obesidade hipotalâmica foi inicialmente descrita por Babinski e Frohlich, no início do século vinte, que relataram o caso de um menino de 14 anos com rápido aumento de peso, hipogonadismo, perda visual e tumor que comprometia a região da sela túrcica (Page-Wilson et al., 2012; Park et al., 2013; Rosenfeld et al., 2014; Hoffmann et al., 2015). A obesidade hipotalâmica é caracterizada por cansaço, falta de energia, hiperfagia, diminuição da saciedade e obesidade severa, queixas que persistem mesmo após adequada reposição dos déficits hipofisários (Iughetti e Bruzzi, 2011; Roth et al., 2012; Roth et al., 2015). Apenas alguns pacientes com craniofaringioma apresentam anorexia (Caldarelli et al., 2005; Sahakitrungruang et al., 2011; Roth et al., 2012).

2.2.1 Controle energético do hipotálamo

O hipotálamo é o sítio do controle da energia periférica que pode ficar comprometido quando ocorre uma lesão (tumor, cirurgia, RT). Seu sistema de controle de energia é complexo, com diversos grupos de células nervosas com alta organização molecular, funcional e estrutural. Ele coordena a energia ingerida, o gasto energético e o armazenamento (Roth et al., 2012; Hoffmann et al., 2015).

As principais áreas hipotalâmicas que contêm os circuitos de controle de energia são: o núcleo arqueado (NARq), os núcleos paraventricular (NPV) e ventromedial (NVM) e dorsomedial (NDM) (Figura 1). O NARq fica próximo ao III ventrículo e à eminência medial. Essa região recebe informações dos órgãos periféricos, através da intensa irrigação sanguínea, por ser a barreira hematoencefálica (BHE) mais frágil nesse local (Roth et al., 1998; Iughetti e Bruzzi, 2011; Sohn, 2015). Os neurônios anorexigênicos e orexigênicos dessa área trabalham em equilíbrio para o controle do peso (Gali Ramamoorthy et al., 2015).

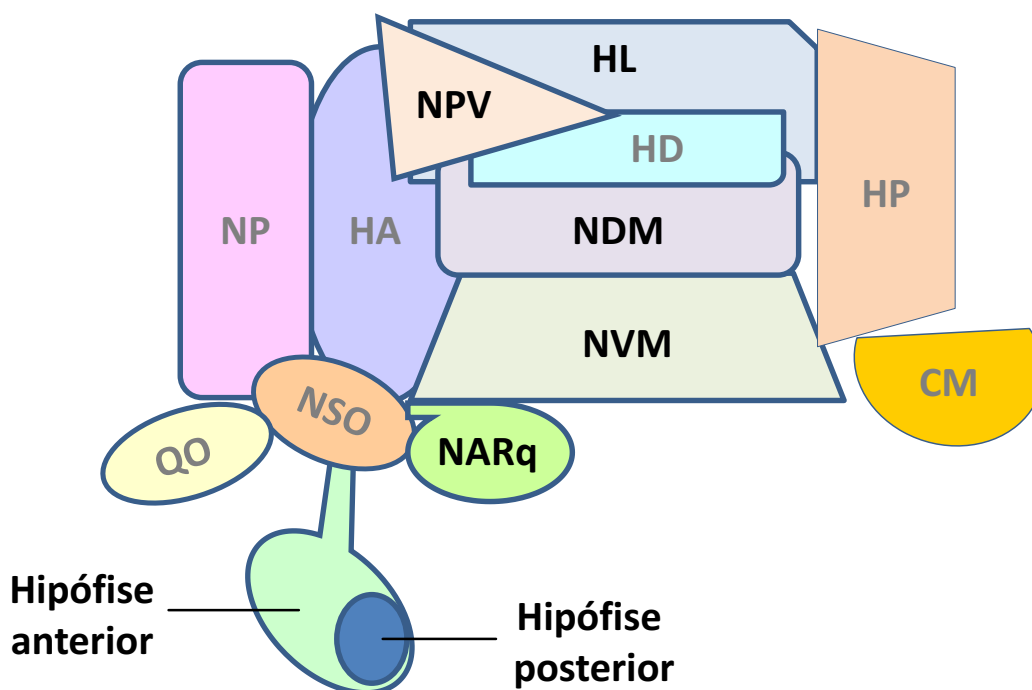


Figura 1. Representação esquemática dos núcleos hipotalâmicos.

NP: núcleo pré-óptico, HA: hipotálamo anterior, NPV: núcleo paraventricular, HL: hipotálamo lateral, HD: hipotálamo dorsal, NDM: núcleo dorsomedial, NVM: núcleo ventromedial, NARq: núcleo arqueado, NSO: núcleo supra-óptico, QO: quiasma óptico, CM: corpo mamilar, HP: hipotálamo posterior.

2.2.2 Circuitos anorexigênico e orexigênico

A leptina é uma proteína secretada pelo tecido adiposo, produto do gene *ob*. Ela atravessa a BHE para fazer sinapses com receptores dos neurônios do NARq e do NVM (Roth et al., 1998). No estado pós-prandial, os valores da leptina e da insulina estão aumentados. Ambas agem nos neurônios anorexigênicos do NVM, a fim de aumentar a síntese de proopiomenlanocortina (POMC) e de seus componentes peptídeos, entre eles, o hormônio estimulante de alfa melanócitos (α -MSH) e seus transcritos regulados pela cocaína e anfetamina (CART). Tanto o α -MSH como o CART são agonistas do receptor da melanocortina-4 (MC₄R). No hipotálamo lateral (HL) e no NPV, fazem o apetite diminuir e, na coluna intermediolateral, aumentam a utilização de energia (Lustig, 2011; Gali Ramamoorthy et al., 2015; Sohn, 2015) (Figura 2).

Ainda no estado pós prandial, a leptina também age nos receptores dos neurônios orexigênicos, reduzindo a expressão do neuropeptídeo Y (NPY), agonista do receptor Y, e da proteína agouti relacionada (AgRP), antagonista do MC₄R. No jejum, a leptina estimula o NPY e AgRP (via orexigênica) e inibe o α -MSH e CART (via anorexigênica), com ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA). Há aumento da ingestão alimentar e armazenamento de energia como gordura (Lustig, 2011; Gali Ramamoorthy et al., 2015; Sohn 2015) (Figuras 3 e 4). A insulina pode ter ação semelhante à leptina (Sohn, 2015).

A serotonina também pode estimular a POMC, aumentando o α -MSH e inibindo os neurônios do NPY/AgRP, com efeito anorexigênico (Figura 2).

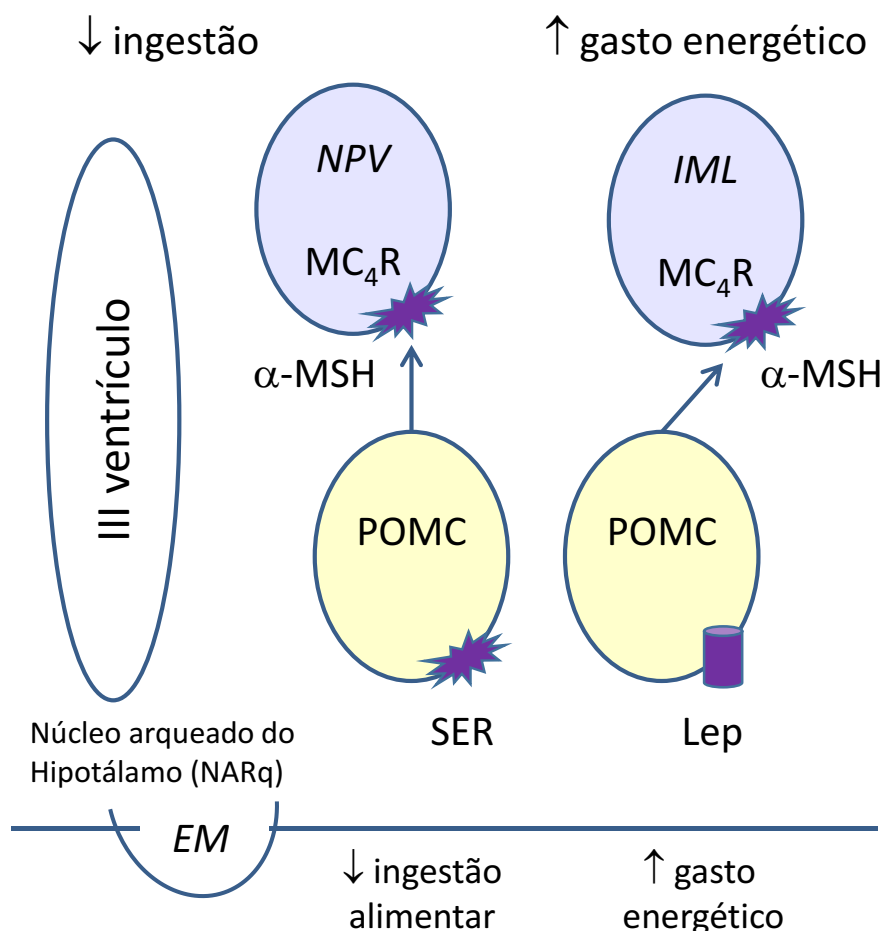


Figura 2. Representação esquemática das populações de neurônios POMC e vias do α -MSH no NARq.

Ativação do receptor de serotonina diminui a ingestão alimentar. Ativação do receptor de leptina aumenta o gasto energético. O α -MSH estimula o receptor MC₄R do NPV a diminuir a ingestão alimentar e na IML, faz aumentar o gasto energético.

EM: eminência medial; NARq: núcleo arqueado; SER: serotonina; Lep: leptina; POMC: proopiomelanocortina; α -MSH: hormônio estimulante de alfa melanócitos; NPV: núcleo paraventricular; IML: coluna intermediolateral; MC₄R: receptor da melanocortina-4.

Adaptado de Sohn, 2015.

A grelina é um peptídeo orexigênico produzido principalmente no estômago e no duodeno e está alta no jejum. Por outro lado, no estado pós prandial, os valores da grelina ficam baixos. Nesta situação, há inibição da liberação de NPY (agonista do receptor Y, orexigênico) e da AgRP (antagonista do MC₄R) (Lustig, 2011; Gali Ramamoorthy et al., 2015; Sohn, 2015). Sendo assim,

os baixos valores da grelina evitam a ativação dos neurônios orexigênicos (via NPY e AgRP), mantendo a fome diminuída.

Adicionalmente, o hormônio proteico YY (PYY) é secretado pelo intestino. Está baixo no jejum e aumentado no estado pós-prandial. Ele reduz os valores plasmáticos da grelina (Goldstone et al., 2005). O PYY diminui a ingestão alimentar através da diminuição da liberação do GABA, que é um neuropeptídeo inibitório. A diminuição do GABA torna-se estímulo para os neurônios anorexigênicos da POMC (Acuna-Goycolea et al., 2005). O GABA inibe o sinal do NPY (orexigênico) diminuindo a ingestão alimentar (Figura 3).

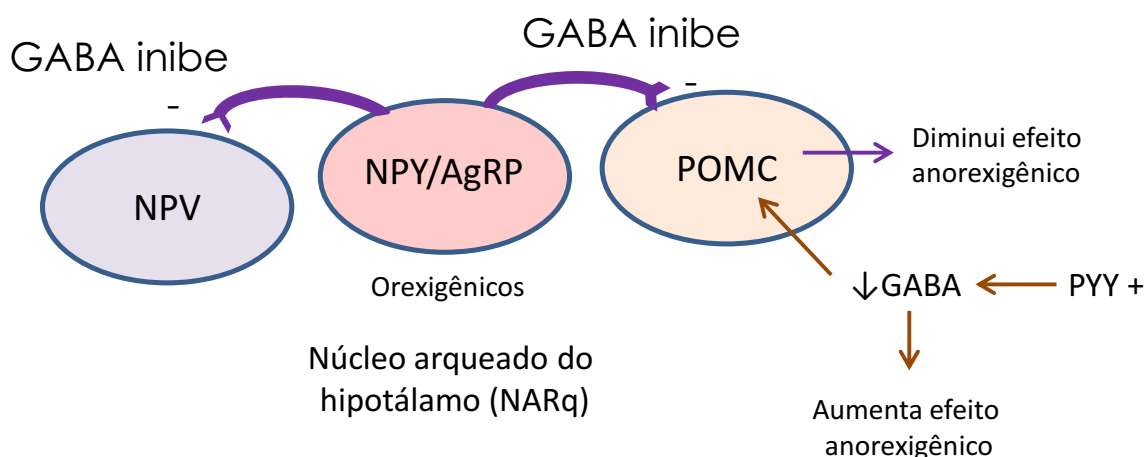


Figura 3. Representação esquemática das vias dos neurônios orexigênicos NPY/AgRP no NARq.

Os neurônios orexigênicos possuem terminações que liberam GABA, um neurotransmissor inibitório. O GABA inibe centros neuronais anorexigênicos como os neurônios POMC e do NPV, inibindo efeitos anorexigênicos. Por outro lado, o PYY que está aumentado no pós-prandial, estimula neurônios da POMC com a diminuição pré-sináptica de liberação de GABA, levando ao efeito anorexigênico.

GABA: ácido gama-aminobutírico; NPV: núcleo paraventricular; POMC: proopiomelanocortina; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: proteína agouti relacionada. Adaptado de Sohn, 2015.

Ainda participam desses circuitos o locus ceruleus (LC), que controla o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e abriga sinapses, cujas projeções neuronais advêm do NPV e HL. O núcleo motor dorsal do vago (NDV), que controla o nervo vago, é responsável pelo Sistema Nervoso Parassimpático (SNP). Sinais anorexigênicos ativam o sistema nervoso simpático, via LC e promovem o gasto energético. Sinais orexigênicos enviam projeções para o NDV e favorecem o armazenamento de energia (Lustig, 2011, Haliloglu e Bereket, 2015).

O sistema límbico e o circuito de recompensa estão inervados por circuitos originários do hipotálamo e respondem diretamente à grelina, leptina e insulina. Eles recebem informações do córtex e enviam projeções para regiões motoras, via HL, para execução do comportamento de alimentação (Roth, 2011).

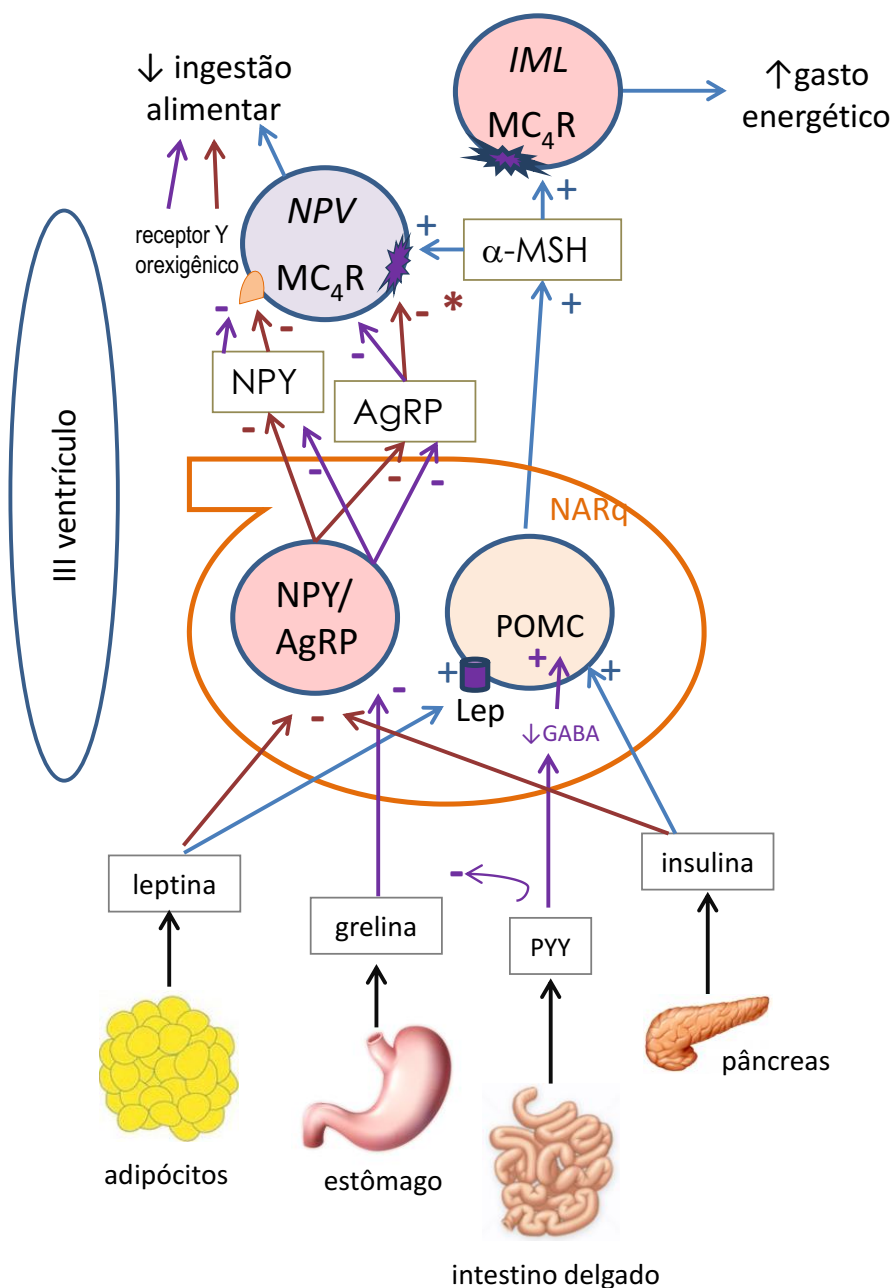


Figura 4. Interação dos circuitos do balanço energético.

A leptina produzida pelos adipócitos e a insulina, no estado pós-prandial, agirão nos neurônios anorexigênicos da POMC, aumentando α -MSH que age no receptor MC_4R , diminuindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético. A leptina também age nos neurônios orexigênicos, reduzindo NPY e AgRP. O PYY aumentado no estado pós prandial, diminui a grelina, que diminuirá o estímulo do NPY e AgRP. O PYY também estimula indiretamente os neurônios anorexigênicos POMC, pois diminui o GABA pré sinápticamente, diminuindo sua ação inibitória na POMC. *Diminuição da ação antagonista do AgRP no receptor MC_4R (que seria de aumentar a fome), com efeito anorexigênico. PYY: hormônio proteico YY, GABA: ácido gama-aminobutírico, Lep: leptina, POMC: proopiomelanocortina, AgRP: proteína agouti relacionada, NPY: neuropeptídeo Y, NARq: núcleo arqueado, MC_4R : receptor da melanocortina-4, NPV: núcleo paraventricular, α -MSH: hormônio estimulante de alfa melanócitos, IML: coluna intermediolateral.

2.2.3 Fisiopatologia da obesidade hipotalâmica

Tendo em vista os mecanismos abordados acima, uma lesão no NVM, pode levar à desinibição do tono vagal, aumentando o armazenamento de energia, através do excesso de estimulação das células pancreáticas e hiperinsulinemia. Há evidências da ocorrência de resistência à insulina central que diminui a capacidade da insulina de reduzir a ingestão alimentar (Trivin et al., 2009; Holmer et al., 2010; Iughetti e Bruzzi, 2011; Roth, 2011; Page Wilson et al., 2012; Erfurth, 2015; Gali Ramamoorthy et al., 2015). Por outro lado, pode haver redução do estímulo do SNS, relacionado ao gasto energético, levando à diminuição da atividade física (Holmer et al., 2010; Iughetti e Bruzzi, 2011; Roth, 2011; Page-Wilson et al., 2012; Roth et al., 2012; Haliloglu e Bereket, 2015). A lesão no NARq, torna o hipotálamo incapaz de responder adequadamente à insulina, leptina (resistência leptínica), grelina e PYY (Roth et al., 1998; Roth, 2011; Güemes Hidalgo et al., 2014). Essa resistência à grelina leva à inibição da supressão da fome. Pacientes com obesidade hipotalâmica têm valores de leptina mais elevados que aqueles com obesidade comum (Haliloglu e Bereket, 2015). Além disso, a desinibição de neurônios orexigênicos pode levar ao aumento do peso (Holmer et al., 2010; Roth et al., 2012). Em modelo animal, a lesão combinada do hipotálamo medial, afetando o NVM, NDM e NARq, é o que melhor mimetiza as anormalidades metabólicas dos pacientes obesos com craniofaringioma (Roth et al., 2011) (Figura 5).

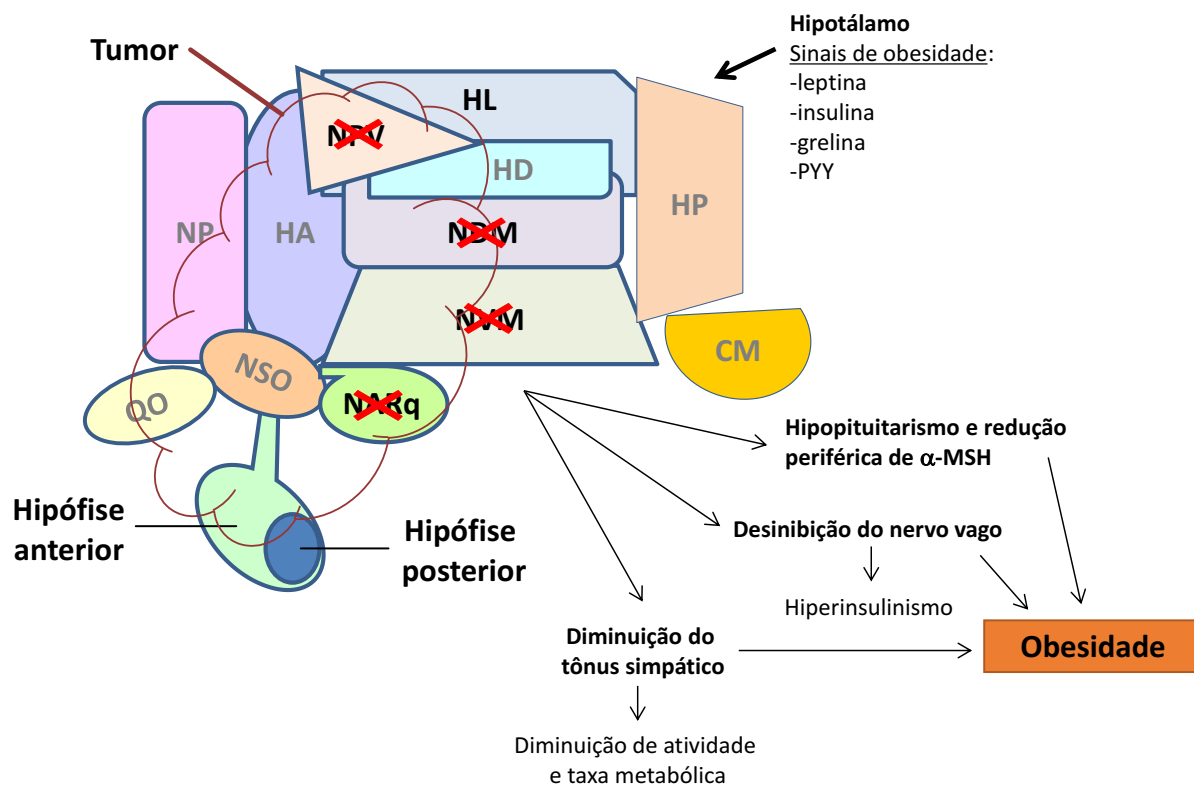


Figura 5. Circuitos de sinalização periférica do balanço de energia e núcleos afetados com a lesão tumoral.

Núcleos hipotalâmicos afetados: ARC, NVM, NPV, NDM, no modelo hipotético do distúrbio da homeostase de energia e obesidade hipotalâmica.

NP: núcleo pré-óptico, HA: hipotálamo anterior, NPV: núcleo paraventricular, HL: hipotálamo lateral, HD: hipotálamo dorsal, NDM: núcleo dorsomedial, NVM: núcleo ventromedial, NARq: núcleo arqueado, NSO: núcleo supra-óptico, QO: quiasma óptico, CM: corpo mamilar, HP: hipotálamo posterior.

Adaptado de Roth, 2011.

2.3 Síndrome Metabólica

A doença neoplásica associada à obesidade faz aumentar o risco de DCV e SM (Iughetti e Bruzzi, 2011; Müller, 2011). Os pacientes com essa associação têm três a 19 vezes mais chance de morrer por DCV e cerebrovascular, comparados à população geral (Zimmet et al., 2007; Simoneau-Roy et al., 2010; Erfurth et al., 2013; Müller, 2015). Srinivasan et al. (2004) foi o

primeiro a demonstrar que crianças após cirurgia para craniofaringioma tinham mais características para SM, em comparação aos controles (Sahakitrungruang et al., 2011). Entretanto, existem poucos estudos sobre SM e craniofaringioma (Srinivasan et al., 2004; Simoneau-Roy et al., 2010; Sahakitrungruang et al., 2011).

A obesidade desde a infância predispõe à resistência insulínica (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, esteatose hepática e hipertensão arterial sistêmica (HAS), que são componentes da SM (Srinivasan et al., 2004; Zimmet et al., 2007; Sahakitrungruang et al., 2011). O processo da aterosclerose começa na infância. O grupo das crianças sobreviventes de câncer infantil, tem maior risco para a aceleração desse processo, com ocorrência de eventos coronarianos na vida adulta precoce (Kavey et al., 2006).

Na década de 60, foram feitas as observações iniciais da presença simultânea e freqüente de obesidade, hiperlipidemia, diabetes e hipertensão. Na década seguinte, pesquisadores alemães descreveram a associação destes eventos com aterosclerose e deram o nome de 'Síndrome Metabólica'. No início dos anos 90, a SM foi vista como resultado da resistência insulínica e chamada por Reaven, como 'Síndrome X'. Começaram a associar esse conjunto de alterações com aterosclerose, DCV e morte súbita. Em 2001, o NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III*) propôs pontos de corte para os componentes da SM em adultos (Alexander et al., 2003). Desde então, vários autores tentam estabelecer critérios para SM na população adulta e pediátrica (Jones, 2006; Zimmet et al., 2007) (Quadro 1). Para o NCEP ATP III, a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) elevada é a maior causa de doença coronária. Esse grupo de estudo sugeriu que o diagnóstico de SM seja feito quando três ou mais fatores de risco estiverem presentes (Quadro 1). Ele considera que a presença da obesidade abdominal, que pode ser averiguada pela medida da CC, é mais fortemente correlacionada com fatores de risco metabólico que o IMC.

A Federação Internacional de Diabetes (IDF) foi o primeiro grupo a propor critérios para o diagnóstico de SM direcionados para crianças e adolescentes. Além do IMC, a IDF também considera a CC significativa para identificação daqueles que estão com risco aumentado de SM. A importância de se identificar crianças com risco de desenvolver SM é a prevenção da subsequente progressão para DM2 e DCV. Este critério teve como base a definição da IDF para SM em adultos e objetivou selecionar componentes de fácil medida (Zimmet et al., 2007).

Como ocorrem mudanças antropométricas e metabólicas durante o desenvolvimento da criança, a IDF fez uma divisão por idades (Quadro 1). Sugere que, em menores de dez anos, a SM não seja diagnosticada. Entretanto, medidas para redução do peso, como melhora na alimentação e prática de exercícios naqueles com CC maior que o percentil 90 têm que ser tomadas, principalmente se houver história familiar de SM, DM2, dislipidemia, DCV, HAS e obesidade. Acima de dez anos, o diagnóstico de SM pode ser feito, com a presença de obesidade abdominal e pelo menos dois componentes entre triglicérides (TG), pressão arterial (PA) e glicose elevados e baixa lipoproteína de alta densidade (HDL-c). O critério de adulto pode ser usado em crianças maiores de 16 anos e compreende a presença de obesidade central (CC maior que 94 cm para homens e 80 cm para mulheres), com pelo menos dois dentre aumento de TG, glicemia e PA e diminuição de HDL-c (Quadro 1). Foram utilizados percentis de CC, já que crianças acima do percentil 90 para CC têm maior chance de apresentarem múltiplos fatores de risco para SM (Zimmet et al., 2007).

O aumento do peso, inferido pela elevação do IMC, associado a critérios para SM, faz aumentar a chance de encontrar pacientes com alterações (Cook et al., 2003; Mancini, 2009). Como não há um critério único para definição de SM, a seleção dos pacientes foi conforme quadro 1, pelo critério NCEP ATP III e IDF (Siviero-Miachon et al., 2008).

Quadro 1. Critérios para síndrome metabólica em adultos e modificada para crianças e adolescentes

Fator de risco	NCEP ATP III (2001)	IDF (Zimmet et al., 2007)	IDF (Zimmet et al., 2007)
Requerimento	≥ 3 dos seguintes	IMC ≥ percentil 90 + ≥ 2 dos seguintes	Obesidade central + ≥ 2 dos seguintes
Idade	>19 anos	10-16 anos	>16 anos
Pressão arterial sistêmica (mmHg)	≥ 130/85	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 ou uso de antihipertensivo
Triglicérides (mg/dL)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
HDL-colesterol (mg/dL)	M: < 40 F: < 50	< 40	M: < 40 F: < 50 ou uso de antilipemiante
Obesidade central (cm)	M: CC >102 F: CC >88	CC > percentil 90	M: CC >94 F: CC >80
Glicose (mg/dL)	Glicose de jejum ≥ 110	Glicose de jejum ≥ 100 (TOTG recomendado) ou DM2	Glicose de jejum ≥ 100 ou diagnóstico prévio de DM2

NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III*); Federação Internacional de Diabetes (IDF); IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; M: masculino; F: feminino; HDL: *high density lipoprotein*; CC: circunferência da cintura; TOTG: teste tolerância oral à glicose; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

2.4 Tratamento da obesidade no craniofaringioma

Vários tipos de tratamento para obesidade nos pacientes com craniofaringioma foram propostos como o uso da sibutramina (aumenta serotonina, norepinefrina e dopamina) e dextroanfetamina (agente simpatomimético) associada a exercícios, análogo do octreotídeo e diazóxido (supressão da secreção insulínica na célula beta), metformina, melatonina (diminui a sonolência diurna e facilitando o exercício) e o análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) que reduz o apetite e o peso via interleucina-1 e

interleucina-6 no hipotálamo. Todos esses agentes ainda necessitam de maiores estudos ou ainda não estão disponíveis ou foram retirados do mercado. O procedimento de *bypass* em Y Roux pode alterar a sinalização aferente da saciedade e apetite além da restrição mecânica, mas ainda não há estudos suficientes para realização em crianças (Page-Wilson et al., 2012; Bretauld et al., 2013; Daubenbüchel e Müller, 2015; Haliloglu e Bereket, 2015; Meijneke et al., 2015). A obesidade hipotalâmica geralmente não responde às dietas e atividade física, porém essas medidas têm que ser estimuladas e associadas ao acompanhamento multidisciplinar (Haliloglu e Bereket, 2015). Nenhum tratamento se mostrou eficaz até o momento, pois o controle do peso foi modesto e transitório revelando que a prevenção é de grande importância (Roth et al., 2012; Park et al., 2013; Rosenfeld et al., 2014; Daubenbüchel e Müller, 2015; Haliloglu e Bereket, 2015; Meijneke et al., 2015; Sterkenburg et al., 2015).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte dinâmica, composto por pacientes de um único serviço, com componente histórico (levantamento de dados do prontuário médico) e contemporâneo (avaliação do paciente no momento atual do estudo - MAE).

3.2 Seleção da amostra

3.2.1 Processo de seleção da amostra

A partir de 108 registros médicos de pacientes com diagnóstico de craniofaringioma admitidos no IOP/GRAACC, no período de agosto de 1992 a junho de 2014, 73/108 (67,5%) foram elegíveis para este estudo. Destes, 57/73 (78%) consentiram e tiveram condições de participar. A coleta dos dados foi realizada no período de setembro de 2014 a maio de 2015, por uma única observadora (PDCTH) (Figura 6).

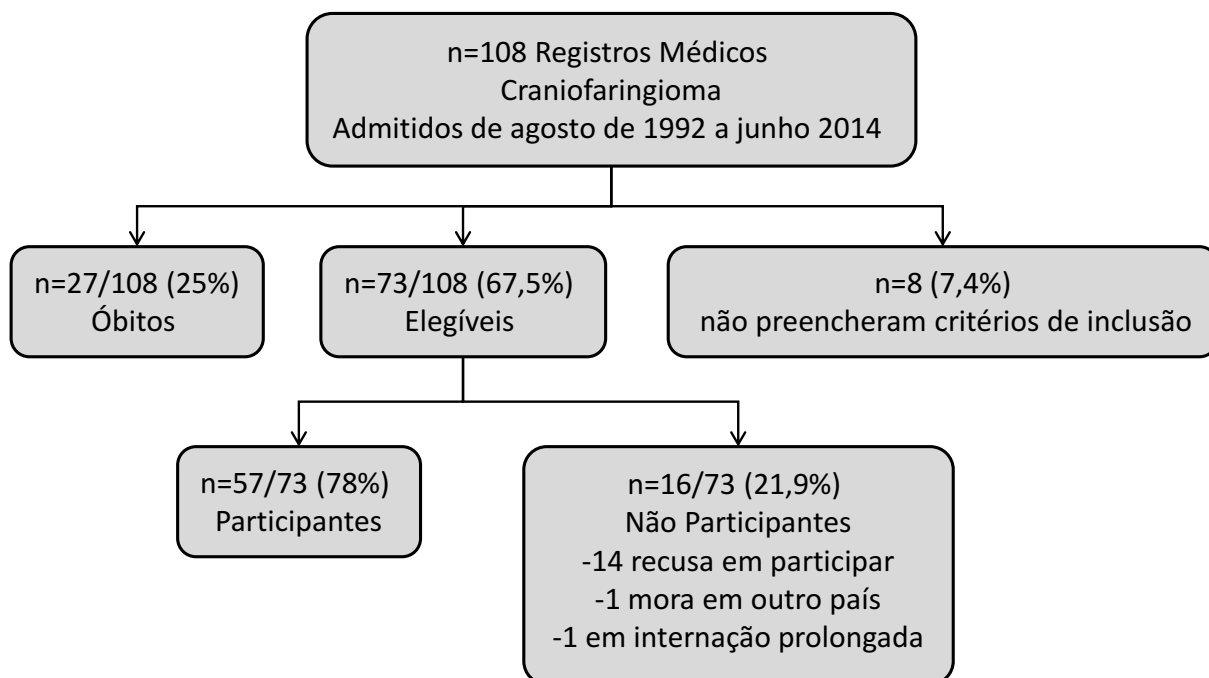


Figura 6. Representação esquemática do processo de seleção dos pacientes.

3.3 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo os pacientes com diagnóstico confirmado de craniofaringioma, independente do tipo de tratamento realizado, selecionados segundo os critérios a seguir:

- Idade cronológica maior ou igual a dois anos;
- Tempo de acompanhamento mínimo de seis meses (após o diagnóstico);
- Reposição hormonal adequada (pacientes com deficiências hipofisárias).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP/EPM (projeto nº 743.617) e pelo Comitê Científico do IOP/GRAACC (Anexos 1 e 2).

Os pacientes e seus pais ou responsáveis foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e procedimentos, e sua inclusão no estudo foi realizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 3) e Termo de Assentimento para os menores de 18 anos (Anexo 4).

3.4 Procedimentos

Foi realizada uma avaliação transversal (momento atual do estudo-MAE) e uma análise de sobrevivência.

No MAE, foram coletadas as seguintes informações: características clínicas, relacionadas à doença e ao tratamento, variáveis antropométricas, índices de adiposidade e distribuição de gordura, perfil endócrino-metabólico. Para cada paciente foi preenchida uma ficha contendo dados clínicos e antropométricos, obtidos dos registros médicos, anamnese e exame físico (Anexo 5).

3.4.1 Características clínicas

As características clínicas avaliadas foram: sexo, idade à admissão e atual e tempo desde o diagnóstico. Não foi avaliado comportamento alimentar destes pacientes.

3.4.2 Características relacionadas à doença e ao tratamento

As características da doença e do tratamento incluíram: sintomas iniciais da doença, grau de comprometimento hipotalâmico, anátomo-patológico da lesão, presença de derivação ventrículo-peritoneal (DVP), modalidade de tratamento e reposições hormonais.

O grau de envolvimento hipotalâmico foi determinado com avaliação da lesão na RM de crânio ao diagnóstico, por um único radiologista habilitado em analisar imagens de sistema nervoso central (SNC) e seguiu os critérios estabelecidos por Puget et al. (2007), em que: grau **zero** - nenhum envolvimento hipotalâmico, grau **um** - tumor encosta ou desloca o hipotálamo e grau **dois** - envolve o hipotálamo ou não é mais identificado.

As modalidades de tratamento incluíram os seguintes procedimentos: cirurgia, RT cranial e α -interferon intratecal, realizados isoladamente ou em combinações variadas. A abordagem cirúrgica foi composta por craniotomia frontal ou parieto-occipital e transesfenoidal. A RT foi realizada na região craniana, fracionada, com dose total média de 54 Gy. O α -interferon intratecal, na dose de três MU, foi administrado semanalmente (média 12 sessões), por meio de reservatório de Omay. A bleomicina foi utilizada em alguns pacientes mais antigos e teve seu uso abandonado. A descrição dos procedimentos terapêuticos está detalhada nas pp. 10-12 na Seção Revisão da Literatura.

As deficiências hipofisárias foram descritas de acordo com as respectivas terapias de reposição hormonal. Para analisar a variável “reposição hormonal”, ela foi categorizada em *não* e *sim*, quando foi feita, respectivamente, a

reposição de dois (ou menos) ou mais de dois hormônios. Foram avaliados pacientes com as seguintes medicações: glicocorticoide (GC), levotiroxina sódica (LT₄), esteroides sexuais [estradiol (E₂) ou testosterona] e desmopressina. O rhGH não foi considerado entre essas reposições hormonais e foi analisado separadamente como “Grupo GH”.

As reposições hormonais foram realizadas de acordo com critérios clássicos e a indução puberal, por meio de esteroides sexuais, só foi realizada em idade cronológica e/ou idade óssea apropriadas (de Vile et al., 1996a; Delemarre et al., 2008; Di Iorgi et al., 2012).

A DGH foi diagnosticada segundo os seguintes critérios: baixa estatura (Z estatura < -2,0 desvios padrão - DP) (WHO, 2006 e 2007) e/ou Z estatura < 1,0 DP abaixo do alvo familiar; velocidade de crescimento (VC) < percentil 25 da curva para sexo e idade (Tanner & Davies, 1985), falta de resposta ao teste de liberação de GH com insulina ou clonidina (GH ≤ 5 ng/mL) e/ou IGF-1 abaixo do valor de normalidade para o método (Cohen et al., 2008; Cohen et al., 2010; Rogol e Hayden, 2014). O critérios diminuição da VC e projeção da estatura final abaixo do alvo familiar determinaram a seleção dos pacientes para a reposição com rhGH.

Os pacientes foram classificados de acordo com a DGH e tratamento em cinco grupos distintos (“Grupo GH”), sendo:

- DGH não tratados (“crescimento sem GH”);
- DGH tratados previamente ao MAE;
- DGH em uso de rhGH no MAE;
- DGH em programação de rhGH;
- Não-DGH.

3.4.3 Variáveis antropométricas

O peso (kg) e a estatura (cm) foram avaliados ao exame físico. Os pacientes foram pesados em balança mecânica para adultos com capacidade de

150 kg e resolução de 100 g (marca Filizola[®]), com roupas leves e descalços. A estatura foi medida em pé, com posicionamento adequado, em antropômetro de parede (Tonelli e Gomes[®]). Esses valores foram convertidos em seus respectivos Z escores, de acordo com as referências da OMS (*WHO*, 2006 e 2007) por meio do programa ANTHRO (para crianças até cinco anos) e ANTHRO Plus (para crianças com mais de cinco anos e adolescentes).

3.4.4 Índices de adiposidade

3.4.4.1 Índice de massa corpórea e circunferências

Foram selecionados como índices de adiposidade os seguintes parâmetros: IMC (kg/m^2) na admissão e no MAE, CC (cm) e CC/Estatura (CC/E).

O IMC foi calculado por meio da fórmula $\text{peso (kg)} / (\text{estatura em m})^2$, e transformado em seu respectivo Z escore, de acordo com as referências da OMS (*WHO*, 2006 e 2007) e do CDC/NCHS (*Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics*, 2000). Devido à concordância substancial entre as duas classificações ($\text{kappa}=0,768$, $p<0,001$), optou-se por apresentar os resultados de acordo com a classificação da OMS. Em relação ao Z IMC, os pacientes menores de cinco anos incompletos foram classificados em eutrófico ($Z \text{ IMC} < +1,0$), risco de sobrepeso ($+1,0 \geq Z \text{ IMC} \leq +2,0$), sobrepeso ($+2,0 > Z \text{ IMC} \leq +3,0$) e obeso ($> +3,0$). Os pacientes maiores de cinco anos foram classificados em eutrófico ($Z \text{ IMC} < +1,0$), sobrepeso ($+1,0 \geq Z \text{ IMC} < +2,0$), obeso ($+2,0 \geq Z \text{ IMC} \leq +3,0$) e obeso grave ($Z \text{ IMC} > +3,0$) (*WHO*, 2006 e 2007).

A avaliação da CC foi realizada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca do indivíduo (ao nível da cicatriz umbilical), posicionado em pé, abdome relaxado, braços ao longo do corpo. A medida foi feita com fita métrica flexível, não distensível, no momento da expiração (*WHO*, 2008). Os seguintes pontos de corte para CC foram considerados, de acordo com IDF, para adultos: homem ≥ 94 cm e mulher ≥ 80 cm (Alberti et al., 2006); crianças e

adolescentes > percentil 90 (Zimmet et al., 2007). Com relação aos percentis, foi utilizada a referência de Freedman et al. (1999), do Estudo de Bogalusa. A relação CC/E maior que 0,5 foi considerada indicador de adiposidade visceral (Neville et al., 2006).

3.4.4.2 Gordura total e sua distribuição

A gordura corporal total em porcentagem (%GCT) foi avaliada por absorciometria por feixe duplo de raios-X (DXA), aparelho GE-Lunar Radiation Corporation (modelo iDXA, USA). Foi usado o protocolo padrão de aquisição e análise, conforme recomendações da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) e da Associação Brasileira para Avaliação da Saúde Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (Goodpaster, 2002; Eisenmann et al., 2004). Os resultados foram expressos em porcentagem e avaliados de acordo com a idade. Valores de GCT acima do percentil 95 definiram obesidade em pacientes com menos de 18 anos (McCarthy et al., 2006). Valores de GCT superiores a 35,2% e 30,3% foram utilizados, respectivamente, para sexo feminino e masculino, em pacientes com 18 anos ou mais (Kelly et al., 2009).

A distribuição da gordura foi avaliada por TC de abdome, sem contraste, equipamento Philips MX 8000 Dual®, seguindo os seguintes parâmetros: 20 kilovolt (kV), 150 miliampère (mA), tempo de exposição de 3,24 segundos, espessura de corte de cinco milímetros (mm), realizados com paciente em posição supina, com os braços estendidos acima da cabeça. Foi obtido um bloco de cinco cortes axiais, ao nível de L₄-L₅, após escanograma ântero-posterior, para identificação precisa da localização. O volume do tecido adiposo visceral (TAV, em cm³) foi determinado pelo delineamento da cavidade abdominal, dentro da musculatura, incluindo o tecido adiposo retroperitoneal, mesentérico e omental. O tecido adiposo subcutâneo (TAS, em cm³) foi obtido subtraindo-se o volume de TAV do volume de tecido adiposo total (TAT), calculado, no referido bloco, mediante o uso de um sistema computadorizado de análise tridimensional de imagem (Kvist et al., 1988; Ross et al., 1991; Kuk et al., 2006; Janiszewski et al., 2007; Siviero-Miachon et al., 2013) (Figura 7).

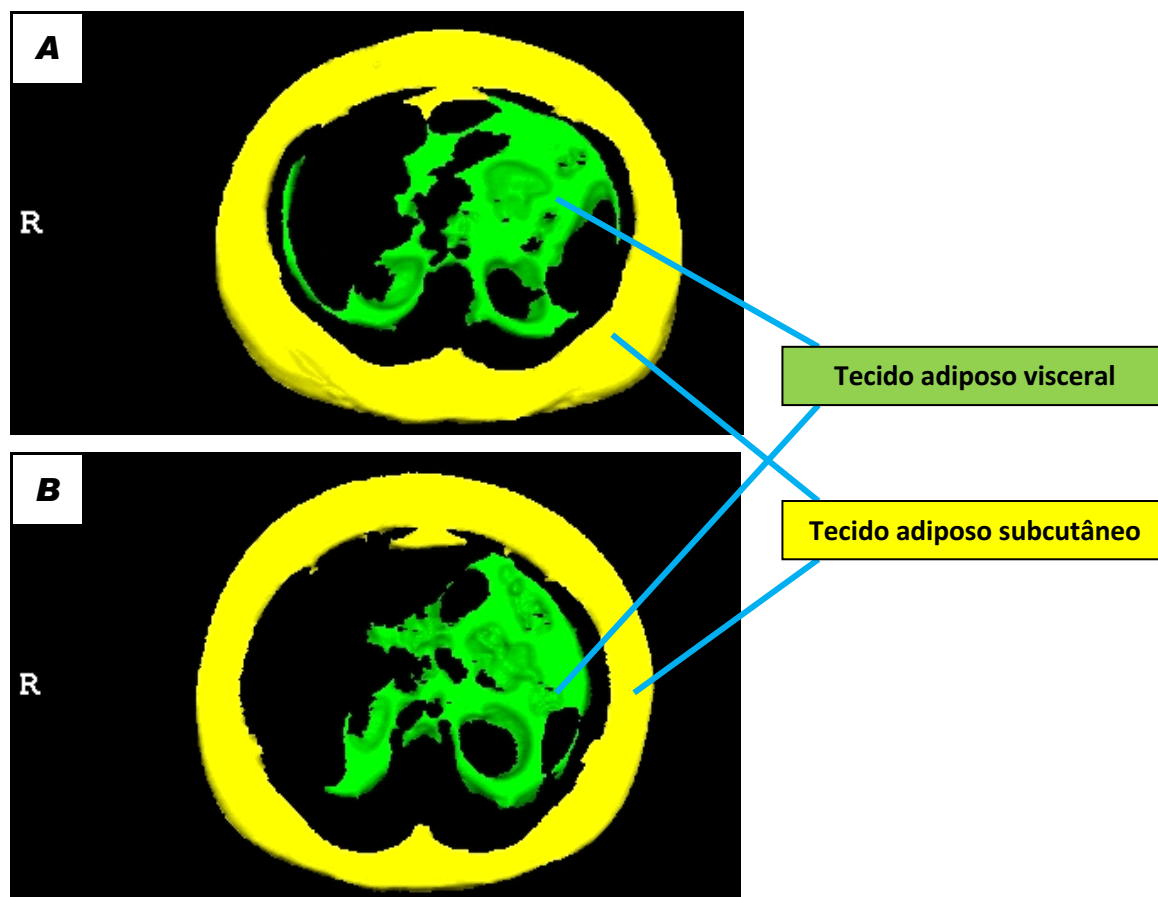


Figura 7. Corte axial de tomografia computadorizada de abdome, ao nível de L4-L5, mostrando o tecido adiposo subcutâneo (em amarelo) e o tecido adiposo visceral (em verde) em pacientes com craniofaringioma. A: Homem; B: Mulher.

3.4.5 Análise de sobrevivência livre de obesidade

Os pacientes foram classificados de acordo com o Z IMC em diferentes categorias: até cinco anos incompletos em eutrófico ($Z \text{ IMC} < +1,0$), risco de sobrepeso ($+1,0 \geq Z \text{ IMC} \leq +2,0$), sobrepeso ($+2,0 > Z \text{ IMC} \leq +3,0$) e obeso ($> +3,0$); maiores de cinco anos em eutrófico ($Z \text{ IMC} < +1,0$), sobrepeso ($+1,0 \geq Z \text{ IMC} < +2,0$), obeso ($+2,0 \geq Z \text{ IMC} \leq +3,0$) e obeso grave ($Z \text{ IMC} > +3,0$) (*WHO*, 2006 e 2007). Com o objetivo de determinar quando e se ocorreu a piora de categoria, o Z IMC foi avaliado em diversos momentos, desde a admissão até o MAE. Para esta análise, o Z IMC foi relacionado com as seguintes variáveis: sexo, faixa etária e

categoria do Z IMC à admissão, tipo de tratamento, reposição hormonal (exceto rhGH) e uso de rhGH.

Foi utilizada apenas a variável uso de rhGH (sim ou não) e não considerada a classificação em relação ao “Grupo GH” (ver a seção Características relacionadas a doença e ao tratamento, p. 31-32)

3.4.6 Perfil Metabólico e Pressão arterial

As dosagens hormonais e dos parâmetros bioquímicos foram realizadas no Laboratório Central do Hospital São Paulo UNIFESP/EPM, em amostra de sangue (15 mL) coletado após jejum de 12 horas.

3.4.6.1 Glicose, insulina e suas relações

Glicose (método: automatizado). Considerou-se glicemia de jejum alterada o valor ≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL.

Os valores de glicose e insulina foram utilizados para avaliar o modelo de avaliação da homeostase (HOMA1-IR), por meio da fórmula: $(\text{glicose [mg/dL]} \times \text{insulina [\mu UI/mL]})/22,5$ (Matthews et al., 1985). O valor de referência para a insulina variou de 2,6 a 24,9 $\mu\text{UI/mL}$. Foram considerados como pontos de corte para o HOMA1-IR: adultos (maiores de 18 anos) $> 2,7$ (Geloneze e Tambascia, 2006), crianças e adolescentes (até 18 anos inclusive) $> 3,4$ (García Cuartero et al., 2007).

3.4.6.2 Perfil lipídico

Colesterol total (CT), HDL-c e TG (método: enzimático colorimétrico). O LDL-c foi calculado de acordo com a equação de Friedewald et al. (1972), com todos os valores expressos em mg/dL $[\text{colesterol total} - \text{HDL-c} - (\text{triglicérides})/5]$.

Com relação às concentrações de LDL-c, HDL-c e TG, foram considerados os pontos de corte preconizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Xavier et al., 2013) (Quadro 2).

Quadro 2. Valores de referência considerados alterados para diagnóstico de dislipidemia no perfil lipídico, de acordo com a faixa etária.

Variáveis	Adultos (>20 anos)	Crianças e Adolescentes (2 a 19 anos)
CT (mg/dL)	≥ 240	≥ 170
LDL-c (mg/dL)	160-189 (alto) ≥ 190 (muito alto)	≥ 130
HDL-c (mg/dL)	< 40	< 45
TG (mg/dL)	200-499 (alto) ≥ 500 (muito alto)	≥ 130

Fonte: Xavier et al., 2013

3.4.6.3 Pressão arterial

As medidas de PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram realizadas com o paciente em posição sentada, após 5 minutos de repouso, em ambiente tranquilo, método auscultatório, média de três tomadas no braço direito (aparelho Tycos®). Em relação aos pontos de corte, considerou-se HAS, em adultos (≥ 18 anos), a PAS ≥ 130 mmHg e/ou a PAD ≥ 85 mmHg, ou uso de droga anti-hipertensiva (*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, 2001; Alberti et al., 2006); ou PAS e/ou PAD $\geq$ percentil 95, para crianças e adolescentes (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*, 2004).

3.4.6.4 Fator de crescimento

IGF-1 humana (método: LIAISON® IGF-1 OS-313, 231, Gruppe Biomedica, Inc, Vienna, Austria).

3.4.7 Critérios para síndrome metabólica

Para avaliação de SM utilizou-se o critério da IDF, que avalia os seguintes parâmetros: CC, HDL-c, TG, PAS e PAD (mmHg) e glicose (mg/dL): conforme já ilustrado na seção Revisão da Literatura, pp. 25-26. Participaram dessa análise apenas pacientes com idade superior a 10 anos, devido à limitação do critério do IDF para crianças.

3.4.8 Análise do “Grupo GH”

Os cinco grupos de pacientes, classificados de acordo com a deficiência (DGH) e uso de rhGH no MAE ou pregresso, foram comparados em relação às características clínicas, índices de adiposidade e perfil metabólico.

3.4.9 Métodos estatísticos

Inicialmente procedeu-se a análise exploratória dos dados calculando-se as medidas-resumo (média, DP, mínimo e máximo) das variáveis quantitativas. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas.

3.4.9.1 Análise de sobrevivência livre de obesidade

A análise de sobrevivência estudou o tempo até a ocorrência de um “evento” (no caso, a piora da categoria do Z IMC), levando-se em consideração as censuras (casos que não experimentaram o evento durante o período de análise).

Estimou-se a probabilidade de um paciente “sobreviver”, ou seja, não piorar a categoria do Z IMC, até um determinado período de tempo. Inicialmente, as “funções de sobrevivência” foram analisadas separadamente para cada variável dependente (análise univariada) e depois em modelos multivariados.

Para avaliar se os pacientes pioravam a categoria do Z IMC ao longo do tempo utilizaram-se modelos de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para as variáveis categóricas, representadas por: sexo, categoria do Z IMC à admissão, faixa etária à admissão, uso de rhGH e reposição hormonal. Foram estimadas as funções de sobrevivência para cada nível dessas variáveis e, em seguida, comparadas utilizando-se o teste de Log Rank (Mantel-Cox). Para as variáveis numéricas (número de cirurgias, tratamento com RT e de α -interferon, bleomicina e Z estatura) foram ajustados, inicialmente, os modelos de regressão de Cox univariado. No modelo de Cox, a função de sobrevivência é expressa em função do risco (*hazard function*) e a interpretação do modelo é realizada na forma de razão de riscos.

Para complementar as análises anteriores, os efeitos de sexo, faixa etária e categoria do Z IMC à admissão, Z estatura, número e tipo tratamento (número de cirurgias, RT, α -interferon e bleomicina), uso de rhGH e reposição hormonal simultaneamente no tempo até piorar a categoria do Z IMC, foram utilizados modelos de regressão de Cox multivariado. Estas variáveis foram selecionadas pelo pesquisador, a julgar sua importância clínica. Inicialmente, todas as variáveis selecionadas foram incluídas no modelo. Em seguida, as variáveis não significantes ($p > 0,05$) foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). O modelo de Cox apresenta como suposição a existência de riscos proporcionais, que foi verificada empregando-se o teste baseado no resíduo de Schoenfeld. Esse modelo apresenta como pressuposto a normalidade nos dados, o qual foi verificado utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Nas análises, a categoria obesidade grave foi agregada à categoria obesidade, devido à presença de apenas dois casos à admissão.

Também foi realizado um modelo regressão linear misto para se avaliar o comportamento do Z IMC e sua interação com o tempo, Z estatura e com as categorias de Z IMC à admissão (eutrofia, sobrepeso e obesidade).

3.4.9.2 Modelos de regressão linear múltipla

Para a seleção das variáveis numéricas (idade no MAE, número e tipo de tratamento, reposição hormonal e Z IMC à admissão) foi inicialmente utilizada a correlação de Pearson. Para a seleção das variáveis categóricas (sexo, “Grupo GH” e categoria do Z IMC à admissão) foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes e análise de variância (ANOVA) para se comparar médias entre dois ou mais grupos, respectivamente. Tanto o teste t de Student como a ANOVA apresentam como pressupostos a normalidade nos dados, que foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Em caso de violação da suposição de normalidade, empregou-se alternativamente o teste não paramétrico de Mann-Whitney (comparação de duas médias) e Kruskal-Wallis (comparação de mais de duas médias). Quando foram detectadas diferenças de médias na ANOVA ou Kruskal-Wallis, os seguintes pós-testes foram utilizados, respectivamente: comparações múltiplas de Duncan e Dunn-Bonferroni, mantendo-se um nível de significância global de 5%.

Para avaliar os efeitos simultâneos destas variáveis, foram empregadas regressões lineares múltiplas para cada uma das variáveis dependentes (Z IMC, %GCT e TAV). Devido ao tamanho da amostra, foram selecionadas para o modelo inicial aquelas significantes a 10% e/ou aquelas que levam a um melhor ajuste do modelo. Inicialmente, todas as variáveis preditoras selecionadas foram incluídas no modelo. Em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*).

3.4.9.3 Modelos de regressão logística

Para a seleção das variáveis numéricas (tempo de doença, idade à admissão, número e tipo do tratamento e reposição hormonal) foi inicialmente utilizado o teste t de Student. O teste t de Student apresenta como pressuposto a normalidade na distribuição dos dados e a homocedasticidade (igualdade de variâncias entre os grupos), os quais foram verificados utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e teste de Levene, respectivamente. Em caso de violação da suposição de homocedasticidade, os graus de liberdade da estatística foram corrigidos utilizando-se a correção de Brown-Forsythe. Em caso de violação da suposição de normalidade, empregou-se alternativamente o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para a seleção das variáveis categóricas (sexo, faixa etária à admissão, reposição hormonal, categoria do Z IMC à admissão e no MAE e “Grupo GH”) foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou Fisher.

Para avaliar os efeitos simultâneos de sexo, idade à admissão, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão, foram empregadas regressões logísticas para cada uma das variáveis dependentes (CC e presença de SM). Inicialmente, todas as variáveis preditoras foram incluídas no modelo. Em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). A adequacidade de ajuste do modelo foi verificada via teste de Hosmer e Lemeshow.

3.4.9.4 Características clínicas, índices de adiposidade e perfil metabólico, de acordo com “Grupo GH”

Para comparar características, índices de adiposidade e perfil metabólico por “Grupo GH”, realizou-se o teste de Kruskal-Wallis ou ANOVA. Para a avaliação do comportamento das médias de Z estatura segundo “Grupo GH”, em dois instantes de avaliação, utilizou-se a análise de variâncias (ANOVA) com

medidas repetidas tendo como fator fixo o grupo. A ANOVA apresenta como um dos pressupostos a normalidade nos dados, que foi verificada utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para todos os testes estatísticos foram adotados nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SPSS 20.0 e Stata 12.5.

4 RESULTADOS

4.1 Características da amostra

4.1.1 Características clínicas da doença e do tratamento

Foram analisados 57 pacientes com craniofaringioma, 35/57 homens (61,4%), diagnosticados aos $9,6 \pm 4,2$ anos (variando de 1,9 a 23,0), distribuídos de acordo com a faixa etária em: 22/57 (38,6%) menores de 8 anos, 19/57 (33,3%) entre 8 e 12 anos incompletos e 16/57 (28,1%) 12 anos ou mais. No MAE, a idade cronológica foi de $16,6 \pm 6,3$ anos (variando de 2,6 a 32,0), distribuídos de acordo com a faixa etária em: 1/57 (1,75%) menores de 8 anos, 13/57 (22,8%) entre 8 e 12 anos incompletos e 43/57 (75,4%) com 12 anos ou mais. O tempo desde o diagnóstico foi de $7,1 \pm 4,1$ anos (variando de 0,6 a 15,6) (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas (variáveis numéricas) dos 57 pacientes com craniofaringioma

Variáveis	TOTAL (N=57)			
	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade cronológica ao diagnóstico (anos)	9,6	4,2	1,9	23,0
Idade cronológica no MAE (anos)	16,6	6,3	2,6	32,0
Tempo desde o diagnóstico (anos)	7,1	4,1	0,6	15,6

MAE: momento atual do estudo, DP: desvio padrão.

À admissão, 89,4% (51/57) dos pacientes apresentavam sintomas e sinais de comprometimento neuro-oftalmológico, sendo os mais frequentes, cefaleia, vômitos, alterações visuais e convulsões. As principais queixas endocrinológicas foram déficit de crescimento (7%), poliúria e polidipsia (8,7%). Dois dos 57 pacientes (3,5%) tiveram o diagnóstico feito após realização de imagem por traumatismo crânio-encefálico (TCE). Quarenta e três dos 57 (93,5%) pacientes apresentavam comprometimento do hipotálamo classificação grau 2, conforme avaliado pela RM (Tabela 2).

Os pacientes tiveram o diagnóstico de craniofaringioma adamantinomatoso confirmado pela anatomia patológica. Quinze pacientes tratados com α -interferon ou provenientes de outro hospital, não tinham esse exame disponível. Vinte e seis dos 57 (45,6%) tinham DVP (Tabela 2).

Em relação ao tratamento, dentre as combinações, a mais frequente foi cirurgia em associação à RT (24/57; 42,1%). Quarenta e quatro de 47 (93,6%) pacientes foram submetidos à cirurgia, por diferentes vias de acesso, sendo 22/47 (46,8%) por craniotomia frontal e 3/47 (6,4%) por via transesfenoidal. Trinta de 47 (63,8%) tiveram ressecção parcial e 17/47 (36,1%) ressecção total. As outras intervenções terapêuticas estão descritas na Tabela 2.

Quanto às reposições hormonais (exceto rhGH), 94,7% dos pacientes recebiam pelo menos duas reposições, em diversas combinações, conforme Tabela 2. Apenas 3/57 pacientes (5,3%) não recebiam nenhuma reposição hormonal.

Em relação ao “Grupo GH”, 26/57 (45,6%) apresentaram “crescimento sem GH”. Oito dos 57 (14%) pacientes eram DGH tratados anteriormente ao MAE e destes, quatro estavam sem medicação há mais de 2 anos. Quatorze dos 57 (24,5%) pacientes eram DGH em tratamento atual, 7/57 (12,3%) pacientes eram DGH em programação de rhGH e 2/57 (3,5%) eram não DGH (Tabela 2). Não foi possível correlacionar com precisão as estaturas finais dos pacientes com as respectivas estaturas alvo.

Quatro pacientes apresentavam as seguintes comorbidades: epifisiólise de fêmur; artrite idiopática juvenil; LLA em remissão clínica completa há 23 meses no MAE e puberdade precoce central em tratamento com leuprorrelina, decorrente da hipertensão intracraniana associada ao craniofaringioma.

Tabela 2. Características clínicas, relacionadas à doença e ao tratamento (variáveis categóricas) dos 57 pacientes com craniofaringioma

Variáveis	TOTAL	%
Sexo	57	100,0
Masculino	35	61,4
Feminino	22	38,6
Faixa etária à admissão	57	100,0
< 8 anos	22	38,5
8 -12 anos	19	33,3
≥ 12 anos	16	28,0
Faixa etária no MAE	57	100,0
< 8 anos	1	1,75
8 -12 anos	13	22,8
≥ 12 anos	43	75,4
Envolvimento hipotalâmico à admissão	57	100,0
Grau 0	0	0
Grau 1	3	5,3
Grau 2	43	75,4
Não disponível	11	19,3
Anatomia Patológica	57	100,0
Adamantinomatoso	42	73,7
Não disponível	15	26,3
DVP	57	100,0
Sim	26	45,6
Não	31	54,4
Tipo de Tratamento	57	100,0
Cirurgia	6	10,5
RT	1	1,7
α-IFN	8	14,0
Cirurgia + RT + α-IFN	12	21,2
Cirurgia + α-IFN ^a	5	8,8
Cirurgia + RT ^b	24	42,1
Nenhum	1	1,7
Cirurgia	47	100,0
Craniotomia	44	93,6
Frontal	22	46,8

Fronto-temporal	10	21,2
Fronto-parietal	7	14,8
Frontal e coronal	1	2,1
Frontal e occipital	1	2,1
Fronto-têmporo-parietal	1	2,1
Coronal	1	2,1
Parieto-occipital	1	2,1
Transesfenoidal	3	6,4
Ressecção	47	100,0
Parcial	30	63,8
Total	17	36,1
Reposições hormonais	57	100,0
GC + LT ₄ + E ₂ /testosterona + desmopressina	24	42,1
GC + LT ₄ + desmopressina	19	33,3
GC + LT ₄ + E ₂ /testosterona	5	8,8
GC + LT ₄	3	5,3
GC + E ₂ /testosterona + desmopressina	1	1,7
LT ₄ + desmopressina	2	3,5
Nenhuma	3	5,3
Grupos GH	57	100,0
DGH + crescimento sem GH	26	45,6
DGH + rhGH prévio	8	14,0
DGH + rhGH no MAE	14	24,6
DGH em programação de rhGH	7	12,3
Não-DGH	2	3,5

DVP: derivação ventrículo-peritoneal, RT: radioterapia, α -IFN: alfa-interferon, GC: glicocorticoide, LT₄: levotiroxina sódica, E₂: estradiol, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, GH: hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo. ^a 1 paciente também recebeu bleomicina intratecal, ^b 2 pacientes também receberam bleomicina intratecal.

4.2 Características antropométricas, índices de adiposidade e de distribuição de gordura

As variáveis a seguir serão apresentadas apenas com caráter descritivo. A Tabela 3 apresenta as medidas-resumo das variáveis antropométricas, a saber, Z peso, Z estatura e Z IMC, à admissão e no MAE.

As medidas-resumo para as variáveis relacionadas à adiposidade e distribuição de gordura (circunferências, %GCT e tecido adiposo visceral) encontram-se descritas na tabela 3. Considerando os pontos de corte das circunferências, 39/57 (68,4%) pacientes apresentavam CC aumentada e em 52/57 (91,2%) pacientes a relação CC/E estava alterada. Noventa e oito por cento (51/52) dos pacientes foram considerados obesos, de acordo com a %GCT.

Tabela 3. Características antropométricas, índices de adiposidade e distribuição de gordura dos 57 pacientes com craniofaringioma

Variáveis	TOTAL (N=57)			
	Média	DP	Mínimo	Máximo
Admissão				
Z peso	-0,15	1,51	-3,77	2,89
Z estatura	-0,99	1,45	-4,63	2,34
IMC (kg/m ²)	19,80	5,30	9,00	31,70
Z IMC	0,80	1,70	-5,50	4,80
Momento Atual do Estudo				
Z peso	1,00	1,56	-3,58	3,12
Z estatura	-1,08	1,21	-3,85	2,83
IMC (kg/m ²)	29,10	8,30	13,50	50,60
Z IMC	2,10	1,70	-2,00	7,10
Circunferência da Cintura (cm)	97,30	18,70	56,00	133,00
Relação Circunferência Cintura/Estatura	0,63	0,10	0,40	1,00
Gordura Corporal Total (%)	42,80	7,80	18,20	57,10
Tecido Adiposo Visceral (cm ³)	290,60	555,30	15,60	4221,00
Tecido Adiposo Subcutâneo (cm ³)	616,00	361,00	73,90	1478,10

DP: desvio-padrão, Z peso: Z escore do peso, Z estatura: Z escore da estatura, IMC: índice de massa corpórea, kg: quilograma, m: metro, Z IMC: Z escore do IMC.

4.3 Análise de sobrevivência livre de obesidade

Ao avaliar a categoria do Z IMC à admissão e no MAE, a porcentagem de obesos/obesos graves foi respectivamente 21,1% e 57,9% e de eutróficos

49,1% e 21,1% (Tabela 4). Dezesesseis (61,5%) dos 26 pacientes com DVP e 54,8% dos pacientes sem DVP foram considerados obesos.

Tabela 4. Categoria do Z IMC à admissão e no MAE dos 57 pacientes com craniofaringioma

Variáveis (N=57)	TOTAL	%
Admissão		
Eutrófico	28	49,1
Sobrepeso	17	29,8
Obeso	10	17,5
Obeso grave	2	3,5
Momento Atual do Estudo		
Eutrófico	12	21,1
Sobrepeso	12	21,1
Obeso	18	31,6
Obeso grave	15	26,3

- **Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier:** Inicialmente, foi feita esta análise para avaliar o tempo até a ocorrência da piora da categoria do Z IMC, de acordo com sexo, categoria do Z IMC e faixa etária à admissão, uso de rhGH e reposição hormonal. Apenas a variável reposição hormonal (sim ou não) foi significativa ($p=0,006$). A mediana do tempo de piora na categoria do Z IMC para os pacientes, independente de suas características clínicas, antropométricas e hormonais, foi de 39 meses (3,2 anos). Ver Tabelas e Figuras respectivas a esta análise nos Anexos 15, 16 e 17.
- **Modelos de regressão de Cox univariado:** As seguintes variáveis foram analisadas: número de cirurgias, tratamento com RT e de α -interferon, bleomicina e Z estatura. Não houve efeito de nenhuma destas variáveis na piora da categoria do Z IMC. Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 18.
- **Modelos de regressão de Cox multivariado (modelo final):** Nos modelos de regressão de Cox multivariado, foram avaliadas simultaneamente as seguintes variáveis: sexo, faixa etária e categoria do Z IMC à admissão, Z estatura, número e tipo tratamento (número de cirurgias, RT, α -interferon e

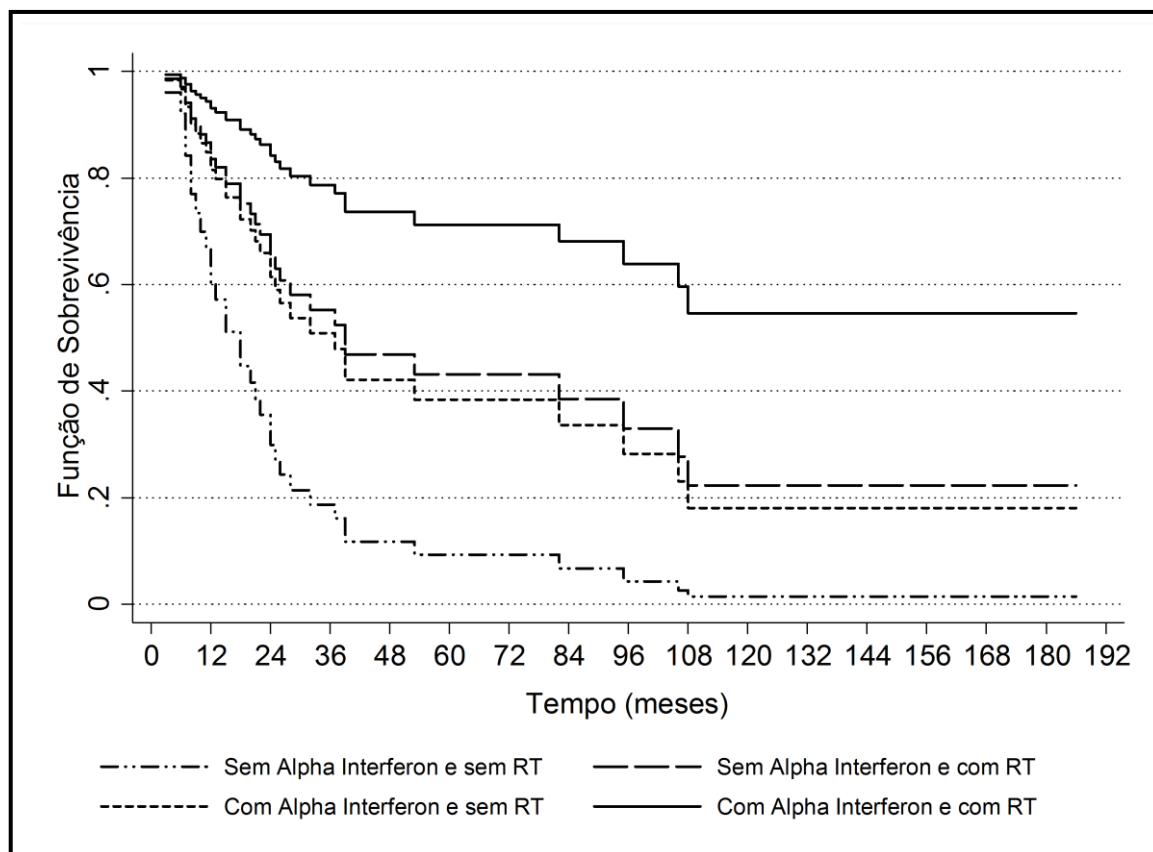
bleomicina), uso de rhGH e reposição hormonal, simultaneamente no tempo até piorar a categoria do Z IMC. No modelo final, o número de ciclos de α -interferon [$rr=0,40$ (IC95%=0,20-0,80); $p=0,010$] e de RT [$rr=0,35$ (IC95%=0,17-0,74); $p=0,006$] influenciaram menos a piora da categoria do Z IMC. Ver Tabela 5 e Figura 8.

Tabela 5. Modelo de regressão de Cox multivariado por características clínicas, antropométricas, índices de adiposidade e tratamento para o Z IMC.

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Razão de Riscos (IC95%)	p	Razão de Riscos (IC95%)	P
Feminino	0,95 (0,41 - 2,20)	0,913	-	-
Faixa etária				
8 a 12 anos (exclusive)	0,65 (0,23 - 1,80)	0,402	-	-
12 anos e mais	1,19 (0,41 - 3,47)	0,744	-	-
Categoria Z IMC à admissão				
Sobrepeso	1,25 (0,48 - 3,24)	0,644	-	-
Obeso	0,39 (0,13 - 1,14)	0,086	-	-
Z Estatura (DP)	1,62 (1,06 - 2,46)	0,024	-	-
Número de cirurgias	1,00 (0,62 - 1,62)	0,994	-	-
Tratamento com RT	0,30 (0,12 - 0,80)	0,016	0,35 (0,17 - 0,74)	0,006
Número de α-interferon	0,27 (0,11 - 0,63)	0,002	0,40 (0,20 - 0,80)	0,010
Número de bleomicina	0 (-)	0,981	-	-
Uso de rhGH	0,63 (0,25 - 1,58)	0,324	-	-
Reposição hormonal (exceto rhGH)	0,28 (0,08 - 0,98)	0,047	-	-

(-) Não foi possível a estimação do intervalo de confiança devido à falta de precisão das estimativas. Teste de riscos proporcionais baseado em resíduos de Schoenfeld do modelo inicial ($p=0,879$) e final ($p=0,621$).

Z IMC: z score do índice de massa corpórea, DP: desvio-padrão, RT: radioterapia, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano.



α -interferon: $rr=0,40$ ($IC95\%=0,20-0,80$); $p=0,010$

RT: $rr=0,35$ ($IC95\%=0,17-0,74$); $p=0,006$

rr: hazard ratio RT: radioterapia

Figura 8. Função de sobrevivência estimada pelo modelo de Cox multivariado, de acordo com o α -interferon e radioterapia.

Ao realizar um modelo de regressão linear misto para avaliar o comportamento ao longo do tempo das médias do Z IMC nas diversas categorias à admissão (eutrofia, sobrepeso e obeso), verificou-se que todas evoluem (aumentam) de maneira semelhante [interação tempo x sobrepeso ($p=0,46$) e tempo x obeso/obeso grave ($p=0,46$)]. A média do Z IMC do grupo sobrepeso à admissão foi semelhante a do grupo eutrófico à admissão ($p=0,125$). No entanto, a média do Z IMC do grupo obeso/obeso grave foi diferente dos eutróficos ($p<0,001$). O grupo obeso/obeso grave apresentava, em média, 1,75 unidades de Z IMC a mais que os eutróficos. Há aumento de 0,003 unidades de Z IMC por mês

e de 0,039 por ano, em média, ao longo do tempo. As interações de Z estatura também não foram significantes ($p=0,077$), sendo que a piora do Z IMC não ocorreu por perda de estatura (Tabela 6).

Tabela 6. Modelo de regressão linear misto para o Z IMC, considerando o Z IMC à admissão, tempo e o Z estatura.

Variáveis	Coefficiente	Erro Padrão	Z	p	LI95%	LS95%
Z IMC à admissão						
Sobrepeso	0,665	0,433	1,54	0,125	-0,184	1,514
Obeso ou obeso grave	1,752	0,482	3,63	<0,001	0,807	2,698
Tempo	0,003	0,001	2,20	0,028	0	0,006
Interação - tempo * sobrepeso	0,002	0,002	0,74	0,460	-0,003	0,007
Interação - tempo * (obeso ou obeso grave)	-0,002	0,003	-0,73	0,466	-0,007	0,003
Z estatura	0,117	0,066	1,77	0,077	-0,013	0,248
Intercepto	1,446	0,290	4,98	0	0,877	2,015

471 observações relativas a 57 pacientes

LI95% e LS95% - limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% para o coeficiente

Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade nos dados ($p=0,061$)

Z IMC: z escore do índice de massa corpórea; Z estatura: Z escore da estatura

4.4 Variáveis metabólicas, pressão arterial e fator de crescimento

A seguir, as variáveis serão apresentadas apenas com caráter descritivo. A Tabela 7 descreve as medidas-resumo das variáveis metabólicas (glicose, insulina, HOMA1-IR, lípidos), PA e IGF-1. Ao se considerar os pontos de corte, não houve nenhuma alteração em relação à glicemia; o HOMA1-IR foi considerado alterado em 25/55 (45,4%), o LDL-c em 14/57 (24,5%), o HDL-c em 28/57 (49,1%) e os TG em 23/57 (40,3%) dos pacientes (Tabela 7). Três dos 57 (5,7%) pacientes faziam uso de anti-hipertensivo.

Tabela 7. Características das variáveis metabólicas, pressão arterial e IGF-1 dos 57 pacientes com craniofaringioma

Variáveis	TOTAL (N=57)			
	Média	DP	Mínimo	Máximo
Glicemia (mg/dL)	78,3	8,7	44,0	98,0
Insulina (μUI/mL)	19,5	15,7	1,6	77,0
HOMA1-IR	3,76	2,95	0,2	15,2
LDL-c (mg/dL)	111,3	35,2	26,0	203,0
HDL-c (mg/dL)	40,6	12,4	10,0	84,0
TG (mg/dL)	152,7	84,7	32,0	428,0
PAS (mmHg)	102,4	16,7	80,0	157,0
PAD (mmHg)	71,2	12,6	47,0	110,0
IGF-1 (ng/mL)	122,9	131,6	3,0	620,0

DP: desvio-padrão, mg/dL: miligrama por decilitro, μUI/mL: micro unidade por mililitro, HOMA1-IR: do inglês: *homeostasis model assessment - insulin resistance*, LDL-c: lipoproteína de baixa densidade – colesterol, HDL-c: lipoproteína de alta densidade – colesterol, TG: triglicérides, IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, ng/mL: nanograma por mililitro, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, mmHg: milímetros de mercúrio.

4.5 Modelo de regressão linear múltipla para o Z-escore IMC (Z IMC)

- **Correlação de Pearson:** Ao se avaliar a correlação do Z IMC com idade no MAE, número de cirurgias, tratamento com RT, de α -interferon e bleomicina, número de hormônios na reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão, apenas este último parâmetro foi significativo ($r=0,365$, $p=0,005$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 21.
- **Teste t ou ANOVA:** Ao se avaliar o Z IMC de acordo com sexo, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão, os pacientes eutróficos à admissão apresentavam menor Z IMC no MAE, quando comparados aos obesos/obesos graves [1,5 vs. 3,2 vs. 3,5 (z escore); $p=0,016$]. Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 22.
- **Modelo de regressão linear múltipla (modelo final):** as seguintes variáveis foram incluídas no modelo múltiplo: grupo GH e Z IMC à

admissão. No modelo final, apenas a variável Z IMC à admissão foi significativa ($p=0,005$). A cada aumento de uma unidade no Z IMC à admissão, o Z IMC no MAE aumenta 0,36 unidades (Tabela 8).

Tabela 8. Regressão linear múltipla para o Z IMC no MAE

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	P
Grupo GH				
DGH + rhGH no MAE	-0,70 (-1,76 ; 0,37)	0,194	-	ns
DGH + rhGH prévio	-1,05 (-2,40 ; 0,29)	0,123	-	ns
DGH - programação de rhGH	-1,01 (-2,38 ; 0,37)	0,147	-	ns
Z IMC à admissão	0,30 (0,03 ; 0,56)	0,028	0,36 (0,11 ; 0,62)	0,005
Constante	2,34 (1,64 ; 3,04)	<0,001	1,83 (1,36 ; 2,30)	<0,001
R ² (%)	20,0		13,3	
R ² ajustado (%)	13,6		11,8	

R² - Coeficiente de Determinação; N=55 para modelo inicial e N=57 para modelo final

Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade do modelo final ($p=0,734$); ns – não significante

Z IMC: Z score do índice de massa corpórea, GH: hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo.

4.6 Modelos de regressão logística para circunferência da cintura (CC)

- **Teste t ou de Mann-Whitney:** Ao comparar a CC de acordo com o tempo de doença, idade à admissão, número de cirurgias, tratamento com RT, de α -interferon e bleomicina, número de hormônios na reposição hormonal (exceto rhGH), apenas a variável idade à admissão foi significativa ($p=0,037$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 23.
- **Teste de Qui-quadrado ou Fisher:** Ao se analisar a CC de acordo com a categoria do Z IMC à admissão, o grupo sobrepeso apresentou maior porcentagem de CC alterada (93,8%) em comparação aos demais grupos ($p=0,003$). Ao se analisar a CC de acordo com a categoria do Z IMC no MAE, os grupos obeso e obeso grave apresentaram maior porcentagem de

CC alterada em comparação ao eutrófico (93,8% vs. 100% vs. 9,1%; $p<0,001$). Não houve diferença na CC, em relação a sexo, faixa etária à admissão e reposição hormonal (exceto rhGH). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 24. Ao se analisar a CC de acordo com o grupo GH, a CC foi alterada em maior porcentagem de pacientes DGH com “crescimento sem GH”, quando comparado aos demais grupos (91,7% vs. 50% nos demais grupos; $p=0,007$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 25.

- **Modelo de regressão logística (modelo final):** as seguintes variáveis foram incluídas no modelo múltiplo: sexo, idade à admissão, grupo GH, categoria do Z IMC à admissão. No modelo final, as seguintes variáveis foram significativas: sexo ($p= 0,042$), idade à admissão ($p=0,039$) e a categoria do Z IMC à admissão ($p_{\text{sobrepeso}}=0,013$; $p_{\text{obeso}}=0,019$) (Tabela 9).

As mulheres têm 9,67 vezes mais chance de apresentar a CC alterada quando comparadas aos homens. A cada aumento de um ano na idade à admissão, ocorre aumento de 36% na chance de alteração na CC. O grupo sobrepeso tem 23,28 vezes mais chance de apresentar CC alterada e os obesos tem 37,23 vezes mais chance de alteração da CC, quando ambos são comparados aos eutróficos.

Tabela 9. Regressão logística para a circunferência da cintura.

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Razão de chances (IC95%)	p	Razão de chances (IC95%)	P
Sexo feminino	10,18 (1,14 - 91,14)	0,038	9,67 (1,09 - 85,77)	0,042
Idade à admissão	1,26 (0,93 ; 1,72)	0,141	1,36 (1,02 - 1,82)	0,039
Grupo GH				
DGH + rhGH no MAE	0,17 (0,01 - 2,31)	0,183	-	ns
DGH + rhGH prévio	0,45 (0,04 - 4,92)	0,517	-	ns
DGH - programação de rhGH	0,29 (0,01 - 6,09)	0,428	-	ns
Categoria do Z IMC à admissão				
Sobrepeso	20,18 (1,16 - 352,45)	0,039	23,28 (1,92 - 282,09)	0,013
Obeso	27,45 (0,94 - 797,62)	0,054	37,23 (1,81 - 764,59)	0,019
N	48		50	
Nível descritivo do teste de adequacidade de Hosmer e Lemeshow	0,452		0,563	

(-) não foi possível apresentar o intervalo de confiança de 95% por falta de precisão

ns - não significante

CC: circunferência da cintura, GH: hormônio de crescimento, DGH: deficiência do hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea.

4.7 Modelo de regressão linear múltipla para a % gordura corporal total (%GCT)

- **Correlação Pearson:** Ao se avaliar a correlação da %GCT com idade no MAE, número de cirurgias, tratamento com RT, de α -interferon e bleomicina, número de hormônios na reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão, apenas este último parâmetro foi significativo ($r=0,377$, $p=0,006$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 26.
- **Teste t ou ANOVA:** Na avaliação da %GCT de acordo com sexo, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão, a %GCT foi menor no grupo que era eutrófico à admissão, em relação aos obesos/obesos graves ($p=0,012$). Houve uma tendência de a %GCT no grupo DGH que usava rhGH no MAE

ser menor, quando comparada aos demais grupos ($p=0,057$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 27.

- **Modelo de regressão linear múltipla (modelo final):** as seguintes variáveis foram incluídas no modelo múltiplo: sexo, grupo GH e Z IMC à admissão. No modelo final, a %GCT foi influenciada positivamente pelo sexo feminino ($p=0,005$) e pelo Z IMC à admissão ($p<0,001$). O uso de rhGH no MAE exerceu efeito negativo na %GCT ($p=0,002$) (Tabela 10).

As mulheres apresentaram 5,56% a mais de %GCT quando comparadas aos homens. Os pacientes DGH que estavam em uso de rhGH no MAE apresentaram em média 6,58% de %GCT a menos se comparados ao grupo DGH com “crescimento sem GH”. Considerando o Z IMC à admissão, a cada aumento de uma unidade, houve aumento de 2,0% de %GCT.

Tabela 10. Regressão linear múltipla para a %GCT

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Coefficiente (IC95%)	p	Coefficiente (IC95%)	P
Sexo feminino	6,09 (2,29 ; 9,88)	0,002	5,56 (1,74 ; 9,38)	0,005
Grupo GH				
DGH + rhGH no MAE	-6,73 (-11,00 ; -2,46)	0,003	-6,58 (-10,62 ; -2,53)	0,002
DGH + rhGH prévio	2,90 (-2,79 ; 8,59)	0,311	-	ns
DGH - programação de rhGH	-3,99 (-9,81 ; 1,83)	0,174	-	ns
Z IMC à admissão	2,16 (1,08 ; 3,25)	<0,001	2,01 (0,96 ; 3,06)	<0,001
Constante	40,58 (37,32 ; 43,84)	<0,001	40,79 (38,05 ; 43,52)	<0,001
R ² (%)	42,5		37,7	
R ² ajustado (%)	36,2		33,7	

R² - Coeficiente de Determinação; N=51; Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade do modelo final ($p=0,907$). ns – não significativo

GCT: gordura corporal total, GH: hormônio de crescimento, DGH: deficiência do hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea.

4.8 Modelo de regressão linear múltipla para o tecido adiposo visceral (TAV)

- **Correlação de Pearson:** Ao se avaliar a correlação do TAV com as variáveis idade no MAE, número de cirurgias, tratamento com RT, de α -interferon e bleomicina, número de hormônios na reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão, apenas a idade foi significativa ($r=0,574$, $p<0,001$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 28.
- **Teste t ou ANOVA:** Ao se avaliar o TAV de acordo com sexo, grupo GH, e categoria do Z IMC à admissão, o grupo DGH em uso de rhGH no MAE mostrou TAV menor quando comparado aos demais grupos ($p=0,001$). Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 29.
- **Modelo de regressão linear múltipla (modelo final):** as seguintes variáveis foram incluídas no modelo múltiplo: idade no MAE, grupo GH e Z IMC à admissão. No modelo final, a idade no MAE influenciou positivamente o TAV ($p<0,001$), enquanto que o uso de rhGH no MAE exerceu efeito negativo ($p=0,038$) nesta variável (Tabela 11).

A cada aumento de um ano na idade, ocorreu aumento médio de 10,7 cm³ no TAV. O grupo DGH que usava rhGH no MAE apresentou 75,21 cm³ a menos de TAV, em relação ao grupo DGH com “crescimento sem GH”.

Tabela 11. Regressão linear múltipla para o TAV (cm³)

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Coeficiente (IC95%)	p	Coeficiente (IC95%)	P
Idade no MAE	8,67 (2,66 ; 14,69)	0,006	10,70 (5,28 ; 16,13)	<0,001
Grupo GH				
DGH + rhGH no MAE	-109,93 (-186,51 ; -33,35)	0,006	-75,21 (-145,9 ; -4,52)	0,038
DGH + rhGH prévio	-61,67 (-155,04 ; 31,71)	0,190	-	ns
DGH - programação de rhGH	-73,02 (-173,43 ; 27,39)	0,150	-	ns
Z IMC à admissão	12,16 (-5,49 ; 29,81)	0,172	-	ns
Constante	114,72 (-1,68 ; 231,11)	0,053	64,27 (-34,08 ; 162,63)	0,195
R ² (%)	44,4		36,4	
R ² ajustado (%)	38,4		33,8	

R² - Coeficiente de Determinação; N=52

Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade do modelo final (p=0,851). ns – não significante

TAV: tecido adiposo visceral, cm: centímetros, MAE: momento atual do estudo, GH: hormônio de crescimento, DGH: deficiência do hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea.

4.9 Componentes da síndrome metabólica (SM)

Cinquenta pacientes (maiores de 10 anos) foram classificados de acordo com a presença de SM. Vinte e dois de 50 (44%) pacientes preenchem os critérios para SM, sendo 11/22 (50%) homens. De acordo com a presença dos componentes de SM, os pacientes de 10 a 16 anos (n=10) apresentaram os seguintes componentes alterados, além da obesidade: TG + CC + HDL-c (40%); CC + HDL-c (20%); PA + CC (20%); TG + CC (10%); TG + HDL-c (10%) (Figura 9).

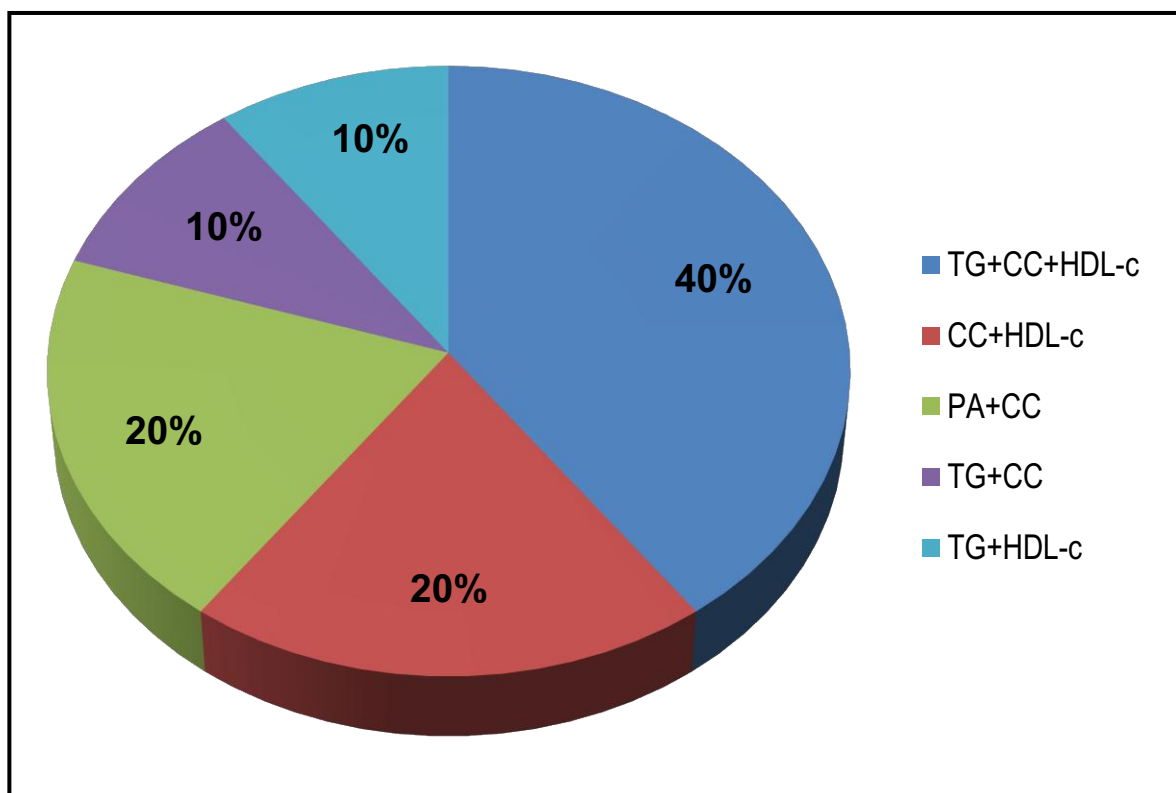


Figura 9. Distribuição dos componentes de síndrome metabólica para 10 pacientes com craniofaringioma de 10 a 16 anos, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes.

TG: triglicérides, HDL-c: lipoproteína de alta densidade - colesterol, CC: circunferência da cintura, PA: pressão arterial.

Para os pacientes maiores de 16 anos (n=12), os seguintes critérios para SM estavam alterados: PA + TG + HDL-c (33%); TG + HDL-c (33%); PA + HDL-c (17%); PA + TG (17%) (Figura 10).

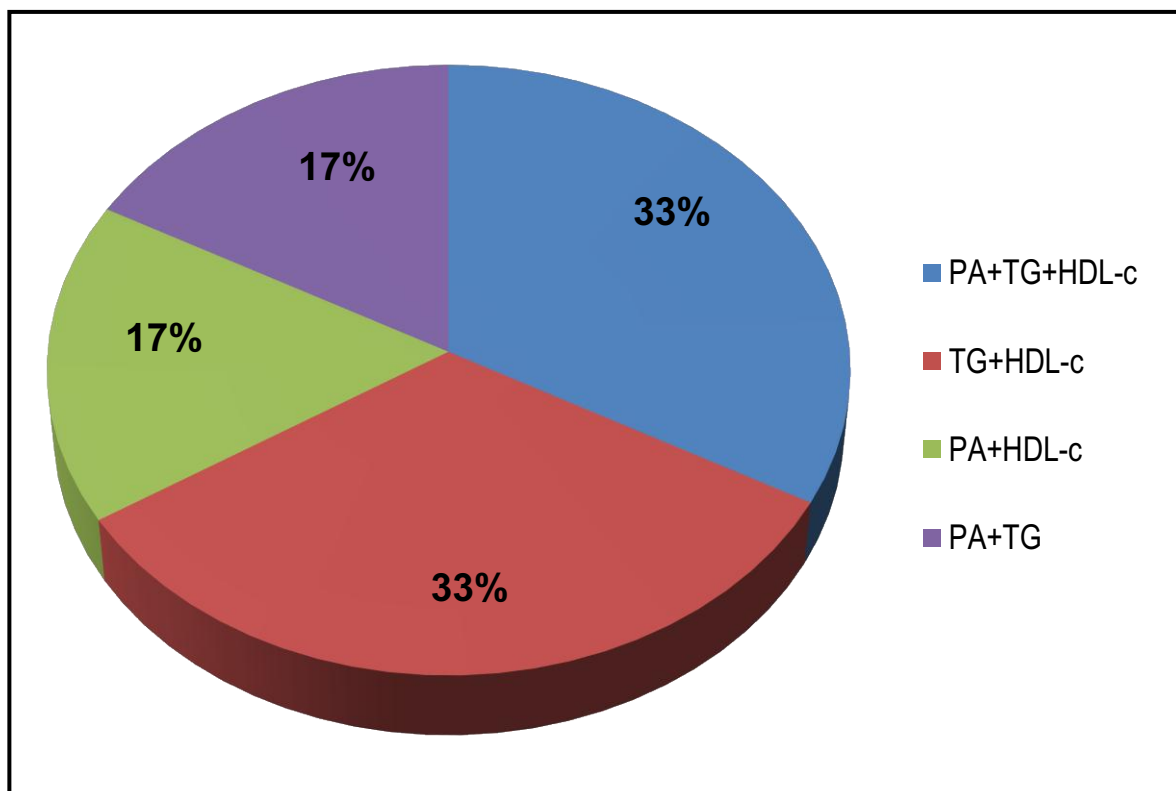


Figura 10. Distribuição dos componentes de síndrome metabólica para 12 pacientes com craniofaringioma acima de 16 anos, de acordo a Federação Internacional de Diabetes.

SM: síndrome metabólica, TG: triglicérides, HDL-c: lipoproteína de alta densidade - colesterol, CC: circunferência da cintura, PA: pressão arterial.

4.10 Modelo de regressão logística para a presença de síndrome metabólica

- **Teste t ou Mann-Whitney:** Ao se avaliar a presença de SM de acordo com tempo de doença, idade na admissão, número de cirurgias, tratamento com RT, de α -interferon e bleomicina, reposição hormonal no MAE (exceto rhGH), nenhuma variável foi significativa. Ver Tabela respectiva a esta análise no Anexo 31.
- **Teste Qui-quadrado ou Fisher:** Ao se analisar a presença de SM de acordo com sexo, faixa etária à admissão, reposição hormonal (exceto uso rhGH) e categoria do Z IMC à admissão e no MAE, foram significativas as variáveis sexo ($p=0,034$) e Z IMC no MAE ($p=0,003$), com maior ocorrência

de SM nas mulheres e obeso/obeso grave no MAE. Ao se analisar a presença de SM de acordo com grupo GH, observou-se uma maior presença de SM no grupo DGH com “crescimento sem GH” ($p=0,003$). Ver Tabela respectiva a esta análise nos Anexos 32 e 33.

- **Modelo de regressão logística (modelo final):** Entraram no modelo múltiplo as seguintes variáveis: sexo, idade à admissão, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão. Foram significativas as variáveis sexo ($p=0,038$) e categoria do Z IMC à admissão ($p_{\text{obeso}}=0,031$).

As mulheres têm 4,14 vezes mais chance de apresentar SM que os homens e o grupo obeso à admissão tem 6,11 vezes mais chance de ter SM que os eutróficos (Tabela 12).

Tabela 12. Regressão logística para síndrome metabólica.

Variáveis	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Razão de chances (IC95%)	p	Razão de chances (IC95%)	P
Sexo feminino	8,33 (1,29 - 53,68)	0,026	4,14 (1,09 - 15,78)	0,038
Idade à admissão	1,14 (0,88 - 1,47)	0,313	-	ns
Grupo GH				
DGH + rhGH no MAE	0,34 (0,04 - 3,11)	0,338	-	ns
DGH + rhGH prévio	0,00 (-)	0,999	-	ns
DGH - programação de rhGH	4,56 (0,22 - 93,56)	0,325	-	ns
Categoria do Z IMC à admissão				
Sobrepeso	2,64 (0,37 - 18,59)	0,330	3,45 (0,82 - 14,46)	0,091
Obeso	4,70 (0,51 - 43,50)	0,173	6,11 (1,18 - 31,54)	0,031
N	48		50	
Nível descritivo do teste de adequacidade de Hosmer e Lemeshow	0,143		0,937	

ns - não significante

GH: hormônio de crescimento, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea.

4.11 Análise das características clínicas, índices de adiposidade e perfil metabólico, de acordo com “Grupo GH”

O grupo que recebia rhGH no MAE era mais jovem à admissão, comparado ao grupo “crescimento sem GH” [6,3 vs. 11,2 (anos); $p < 0,001$]. A CC e PAS foram mais elevadas no grupo “crescimento sem GH”, quando comparadas ao grupo em programação de uso ($p < 0,05$). O TAV foi maior no grupo “crescimento sem GH”, quando comparado ao grupo em tratamento no MAE [286,1 vs. 128,2 (cm^3); $p=0,001$]. A IGF-1 foi maior no grupo em tratamento no MAE, quando avaliada em relação aos demais grupos, exceto não-DGH ($p < 0,001$). As demais variáveis não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Ver Tabela 13 para resultados adicionais.

Ao se avaliar o comportamento da estatura em dois períodos distintos por “Grupo GH”, verificou-se a existência de interação entre tempo e grupo GH, indicando que os grupos apresentaram comportamentos distintos de médias de Z estatura entre si ao longo do tempo ($p < 0,001$). Ao se comparar cada grupo em dois momentos (admissão e MAE), apenas o grupo DGH + rhGH prévio apresentou aumento significativo na média de Z estatura ($p=0,031$) (Tabela 14 e Figura 11).

Tabela 14. Padrão do Z estatura de acordo com o momento de avaliação (admissão e MAE), por “Grupo GH”

	MAE	Admissão	Diferença (MAE - Admissão)	P
DGH + crescimento sem GH	-0,67 ± 0,98	-0,31 ± 1,32	-0,36 ± 1,09	0,083
DGH + rhGH no MAE	-1,11 ± 1,17	-1,55 ± 1,10	0,44 ± 1,07	0,122
DGH + rhGH prévio	-1,85 ± 1,12	-2,66 ± 1,42	0,81 ± 0,88	0,031
DGH + programação de rhGH	-1,27 ± 1,4	-0,54 ± 0,84	-0,72 ± 1,13	0,073

Média ± Desvio Padrão

p - nível descritivo associado a comparação entre tempos.

Teste para interação entre tempo e grupo (Análise de variância com medidas repetidas)-F3,51=6,38 (p<0,001)

Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade (p=0,223)

MAE: momento atual do estudo, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, GH: hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano.

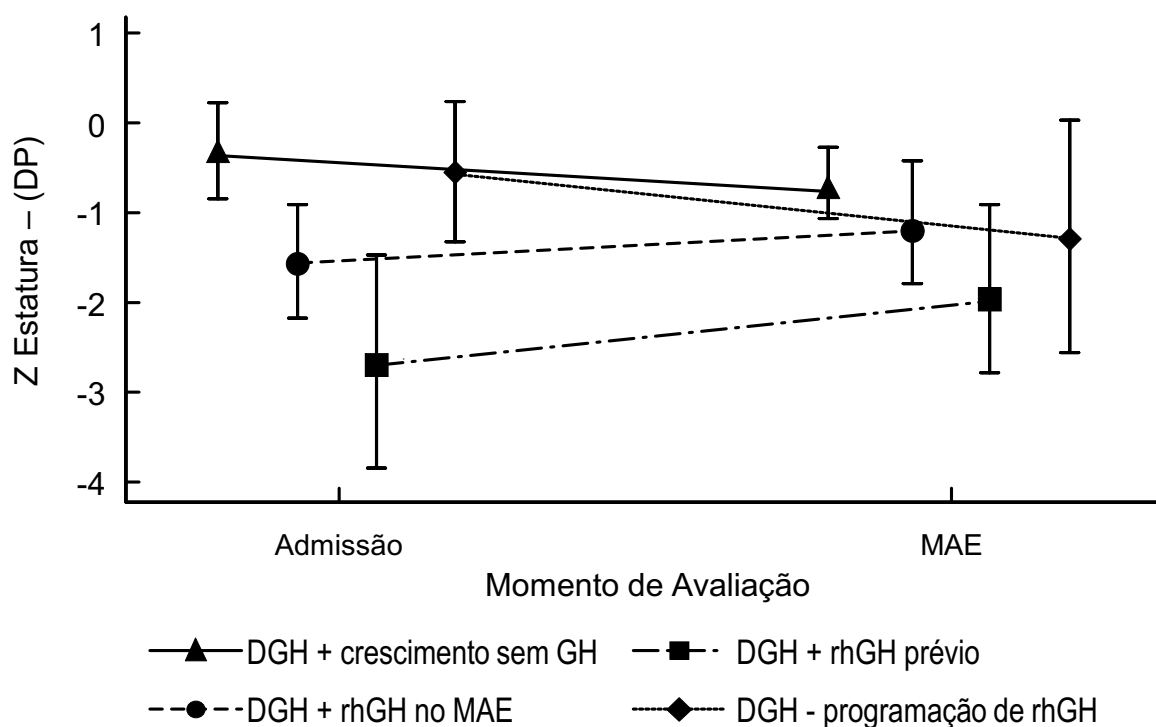


Figura 11. Médias de Z estatura de acordo com o momento da avaliação (admissão e MAE), por grupo GH.

Z estatura: z score da estatura, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, GH: hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo.

5 DISCUSSÃO

5.1 Características da amostra

Este foi um estudo contemporâneo, com componente histórico, que avaliou 57 pacientes de um único serviço, selecionados a partir de uma amostra inicial de 73 indivíduos. O número de participantes é comparável ao de outros estudos (De Vile et al., 1996a; De Vile et al., 1996b; Müller et al., 2004; Puget et al., 2007; Vinchon et al., 2009; Müller, 2011; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Bomer et al., 2015), e apenas estudos multicêntricos apresentam casuística maior (Müller et al., 2011; Gautier et al., 2012; Hoffmann et al., 2015; Sterkenburg et al., 2015).

A amostra foi composta por adolescentes e adultos jovens, com média de idade de $16,6 \pm 6,3$ anos e média de idade à admissão de $9,6 \pm 4,2$ anos, semelhante à de outros trabalhos da literatura (Müller et al., 2004; Vinchon et al., 2009; Cohen et al., 2013b; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Rath et al., 2013; Khan et al., 2014; Rosenfeld et al., 2014; Roth et al., 2015; Sterkenburg et al., 2015; Bao et al., 2016b). Em termos de distribuição de idade, houve frequência discretamente aumentada em menores de oito anos de idade, em concordância com os dados de Khan et al. (2014).

Houve predomínio de homens afetados (61,4%), o que está de acordo com alguns autores (De Vile et al., 1996a; Geffner et al., 2004; Elowe-Gruau et al., 2013; Bomer et al., 2015; Bao et al., 2016a), embora hajam controvérsias, visto que existem relatos de prevalência equivalente entre os sexos (Vinchon et al., 2009; Šteňo et al., 2011; Cohen et al., 2013b; Khan et al., 2014; Roth et al., 2015; Lubuulwa e Lei, 2016; Mortini et al., 2016).

5.2 Características relacionadas à doença

As queixas neuro-oftalmológicas no presente estudo estão de acordo com dados da literatura (Sklar, 1994; Karavitaki et al., 2006; Puget et al., 2007; Kalina et al., 2009; Iughetti e Bruzzi, 2011; Müller et al., 2011; Fernandez-Miranda et al., 2012; Cohen et al., 2013a; Rath et al., 2013; Hage et al., 2014; Hoffmann et

al., 2015; Sterkenburg et al., 2015; Daubenbüchel e Müller, 2015; Müller, 2016b; Yosef et al., 2016). No entanto, observou-se porcentagem menor de queixas relacionadas a déficits hormonais e alterações metabólicas em comparação aos dados publicados por outros autores, em particular em relação a sintomas tais como poliúria e polidipsia (13% vs. 8,7% no estudo atual) (Gautier et al., 2012), retardo de crescimento (35% vs. 7% no estudo atual) e ganho de peso (15% vs. 0% no estudo atual) (Müller et al., 2004; Daubenbüchel e Müller, 2015).

Por ser um tumor de crescimento lento, o diagnóstico de craniofaringioma pode demorar a ser realizado e, no geral, os sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana são os que predominam na apresentação da doença. Como habitualmente não se realiza avaliação endocrinológica prévia aos procedimentos terapêuticos, é possível que vários distúrbios do eixo hipotalâmico-hipofisário sejam sub-diagnosticados na avaliação inicial, principalmente a DGH. Tal fato fica evidente quando o Z estatura e Z IMC destes pacientes à admissão é avaliado. Esta questão será melhor discutida na seção “análise de sobrevivência livre de obesidade”.

Neste estudo, a quase totalidade dos pacientes foi classificada, em relação ao comprometimento hipotalâmico, como grau 2 Puget et al. (2007), de acordo com os resultados de Vinchon et al. (2009), que avaliando uma amostra de 45 pacientes encontrou proporção equivalente de pacientes com alteração semelhante. No entanto, ao comparar os dados do presente estudo aos de Puget et al. (2007), observou-se diferença expressiva na prevalência de grau 2 em relação à casuística deste estudo (93,5% vs. 42%). Essa autora descreveu 24 casos (36%) como grau 1 e 14 (21%) com ausência de comprometimento hipotalâmico. Cohen et al. (2013b), utilizando uma classificação diferente, também encontraram uma proporção semelhante ao estudo atual, embora tenham avaliado apenas 16 pacientes. Essa diferença pode ser atribuída ao fato de que além de Cohen et al. (2013b) terem uma casuística muito pequena, em comparação a Puget et al. (2007), sua classificação considera como grau 2 a ocorrência de envolvimento da região anterior e posterior do hipotálamo, enquanto que para Puget et al. (2007), esse grau é atribuído quando o hipotálamo não é mais

identificado. Para o grau 1, de acordo com Cohen et al. (2013b), há comprometimento da região anterior do hipotálamo até porção anterior do corpo mamilar, mas o deslocamento do hipotálamo já é o suficiente para a classificação grau 1 de Puget et al. (2007). Também não podem ser desconsiderados na avaliação desses resultados, alguns fatores limitantes da acurácia do exame, tais como a clareza das imagens, experiência do radiologista ou até mesmo padrões diversificados de crescimento tumoral (Puget et al., 2007; Cohen et al., 2013b).

Embora existam diversas classificações para avaliar o grau de comprometimento hipotalâmico dos pacientes com craniofaringioma, a de Puget et al. (2007), apesar das controvérsias, tem sido a mais utilizada. Um dos problemas relacionados a essa classificação é o fato de não permitir uma correlação consistente com a clínica, especialmente com as alterações de peso e estatura (Hoffman et al., 1992; Meuric et al., 2005; Müller et al., 2011; Šteňo et al., 2011), visto ter sido concebida com o objetivo de direcionar a abordagem cirúrgica. Por outro lado, alguns autores sugerem que a correlação da topografia do tumor e seu grau de dano hipotalâmico com o ganho de peso, resistência insulínica, deficiências hipofisárias, qualidade de vida e mortalidade, é muito significativa no acompanhamento da evolução clínica desses pacientes (Trivin et al., 2009; Müller et al., 2011; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Daubenbüchel e Müller, 2015; Lubuulwa e Lei, 2016). A classificação de Puget pode ser considerada binária e isso pode torná-la mais restrita. Uma observação importante a ser feita é que, independente do seu tamanho e graus de comprometimento hipotalâmico, pré e pós-cirúrgico, a doença tem comportamento bastante heterogêneo. Nesse estudo a classificação pós-tratamento não foi realizada.

Em relação ao diagnóstico anátomo-patológico, conforme esperado e de acordo com os relatos da literatura, houve um predomínio do tipo adamantinomatoso (Puget et al., 2007; Campanini et al., 2010; Müller, 2011; Bao et al., 2016a; Bao et al., 2016b; Mortini et al., 2016; Müller, 2016a). Não foi realizada a avaliação de β -catenina nestes pacientes e nem a correlação do tipo histológico com a evolução clínica.

5.3 Tratamento

O objetivo desse estudo foi avaliar a repercussão dos procedimentos terapêuticos na evolução dos pacientes, especialmente sob o aspecto endócrino metabólico, sem qualquer enfoque crítico em relação à indicação dessas condutas. Existem limitações na avaliação das formas de tratamento do craniofaringioma realizadas nos pacientes desse estudo, em comparação às de casuísticas publicadas por outros autores, devido à grande heterogeneidade das condutas e experiência dos serviços (Lustig et al., 2003; Geffner et al., 2004; Cohen et al., 2013a; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Yuen et al., 2013; Khan et al., 2014, Daubenbüchel e Müller, 2015; Hoffmann et al., 2015; Roth et al., 2015). Os procedimentos indicados para os pacientes do presente estudo basearam-se nas necessidades individuais, condições e tamanho do tumor, limitações cirúrgicas, evolução e recidivas. Sem dúvida, o tratamento cirúrgico tem sido indicado com maior frequência, como demonstrado na presente casuística, em que apenas 9/57 (15,8%) dos pacientes não foram submetidos a esse procedimento. A cirurgia, como uma conduta isolada, só foi realizada em 6/57 (10,5%) pacientes, enquanto 41/57 (72,1%) tiveram outras terapias, além da cirurgia, que foi associada ao α -interferon e RT, não exatamente nessa sequência (Lustig et al., 2003; Geffner et al., 2004; Cohen et al., 2013a; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Yuen et al., 2013; Khan et al., 2014, Daubenbüchel e Müller, 2015; Hoffmann et al., 2015; Roth et al., 2015). Cohen et al. (2013a) avaliaram durante 36 anos a evolução das formas de tratamento do craniofaringioma e observaram modificações nos objetivos, com opções menos invasivas e associadas a terapias adjuvantes com quimioterapia intratumoral. Relataram a individualização do tratamento como uma das limitações do seu trabalho.

Existe uma discussão importante entre indicar a ressecção total ou parcial do craniofaringioma. A ressecção total pode causar maior dano hipotalâmico e visual, e consequentemente maior deficiência endócrino-

metabólica, enquanto a ressecção parcial permite preservar a função hipotalâmica, mas deixa restos tumorais. Já é consenso que para os tumores de localização favorável, seja realizada a ressecção completa, mas com preservação da função hipotalâmica e visual. Nos de localização desfavorável, a ressecção limitada é realizada (Daubenbüchel e Müller, 2015; Mortini et al., 2016; Müller, 2016a). Neste estudo, à semelhança dos resultados de outros autores, a via de acesso aberto foi a mais utilizada, sendo o procedimento de escolha em 93,6% dos pacientes (Gautier et al., 2012; Nogueira et al., 2015), enquanto apenas 6,4% foram submetidos à via de acesso transesfenoidal. Na literatura esses números estão respectivamente ao redor de 88% e 25 % (Kendall-Taylor et al., 2005; Gautier et al., 2012; Nogueira et al., 2015). Quanto à ressecção, houve predomínio da ressecção parcial em relação à total (63,8% vs. 36,1%), o que pode talvez traduzir a limitação para uma abordagem mais satisfatória. A extensão da ressecção também é bastante variável na literatura (Vinchon et al., 2009; Park et al., 2013; Khan et al., 2014; Rosenfeld et al., 2014; Nogueira et al., 2015), mas tem-se observado redução da cirurgia radical a partir dos anos 2000, na tentativa de preservar as estruturas hipotalâmicas e visuais, o que nem sempre é possível (Cohen et al., 2013a).

Observou-se também que a DVP precisou ser realizada com frequência bem maior do que a habitualmente descrita na literatura (Lustig et al., 2003; Vinchon et al., 2009; Bao et al., 2016a), o que corrobora a ideia de que estes pacientes foram diagnosticados na presença de sintomas de hipertensão intracraniana. Elliott et al. (2010) observaram a necessidade de frequência maior de DVP nos casos mais graves e estabeleceram uma relação com o risco de mortalidade.

O craniofaringioma pode ser considerado uma doença crônica, o que torna difícil quando se faz referência a esse tipo de tumor, utilizarem-se terminologias tais como, tempo fora de terapia ou recorrência. Neste contexto, o tratamento com RT tem sido indicado para prevenir progressão do tumor residual, principalmente nos casos com possibilidades cirúrgicas limitadas. No presente estudo, 65% dos pacientes receberam RT e suas combinações, o que confirma a

ideia da presença de tumor residual. Em relação a outras casuísticas, essa proporção é, em média, de 45 % (Lustig et al., 2003; Puget et al., 2007; Schoenfeld et al., 2012; Cohen et al., 2013a; Yosef et al., 2016).

Trinta por cento dos pacientes neste estudo foram submetidos a tratamento com α -interferon e suas combinações. Esta terapia é utilizada nos tumores com predominância do componente cístico, e possibilita uma abordagem efetiva, menos agressiva e com poucos efeitos adversos, possibilitando sua repetição na medida em que ocorra aumento do cisto (Cavalheiro et al., 2005; Cavalheiro et al., 2010).

5.4 Reposições hormonais

Do total de pacientes, 94,7% necessitaram de algum tipo de reposição hormonal, sendo que a combinação GC + LT₄ + esteroide sexual + desmopressina (DDAVP) foi a mais frequente (42,1%). Cerca de 80,6% dos pacientes evoluíram com DI permanente. Não é possível estabelecer, de forma precisa, a porcentagem de pacientes com déficit hormonal já presente ao diagnóstico, mas para alguns autores, pode haver uma frequência de 40-87% de pelo menos uma deficiência hormonal (Daubenbüchel e Müller, 2015). No entanto, a ampla variação destes resultados sugere que, à semelhança do que acontece nesta casuística, muitos grupos também não conseguem realizar uma avaliação hormonal pré-tratamento. A proporção de reposição é semelhante à publicada por outros autores. Por outro lado, esta referência elevada de reposição hormonal é perfeitamente compatível com a presença de tumores grandes e com comprometimento hipotalâmico grau 2 (Puget et al., 2007; Holmer et al., 2009; Müller et al., 2011; Cohen et al., 2013a; Cohen et al., 2013b; Elowe-Gruau et al., 2013; Yuen et al., 2013; Güemes Hidalgo et al., 2014; Khan et al., 2014; Rosenfeld et al., 2014; Nogueira et al., 2015; Roth et al., 2015; Bao et al., 2016a; Bao et al., 2016b; Mortini et al., 2016).

Mais de 96,5% dos pacientes neste estudo apresentaram DGH, enquanto na literatura, é descrita variação de 70-92% de DGH em pacientes com craniofaringioma. Contudo, crescimento normal ocorreu em 45,6% dos pacientes, independente da presença de DGH (“crescimento sem GH”), proporção bem maior do que a descrita por outros autores, que relataram frequência de 15 e 18,7% de pacientes semelhantes (Simoneau-Roy et al., 2010; Cohen et al., 2013b). Para Srinivasan et al. (2004) esse o grupo de pacientes é ainda maior do que no presente estudo, compreendendo 66% dos indivíduos em tratamento por craniofaringioma. Este fenômeno, “crescimento sem GH,” foi descrito há cinco décadas por Matson (1964), mas no entanto, até o momento atual a fisiologia do crescimento nestes casos não foi totalmente elucidada, embora pareça haver uma relação com obesidade, hiperinsulinemia, hiperprolactinemia e hiperleptinemia (Matson, 1964; Geffner, 1996; Phillip et al., 2002; Srinivasan et al., 2004; Di Battista et al., 2006; Kalina et al., 2009; Iwayama et al., 2011). Esta entidade e suas repercussões será melhor discutida adiante na seção “Índices de adiposidade e de distribuição de gordura” e “Perfil metabólico e componentes da síndrome metabólica”.

5.5 Análise de sobrevivência livre de obesidade

A porcentagem de obesos e obesos graves à admissão (21%) está dentro da expectativa, visto que o craniofaringioma é um modelo para estudo da obesidade hipotalâmica (Cohen et al., 2013a; Elowe-Gruau et al., 2013; Daubenbüchel e Müller, 2015; Müller, 2016a). Nestes pacientes, além do tumor comprimindo estruturas hipotalâmicas hipofisárias, a modulação deficiente dos hormônios insulina, leptina, POMC também colabora para a obesidade e hiperfagia que, entretanto, não foi avaliada no presente estudo. O dano no hipotálamo medial faz tanto aumentar a fome por ativação dos neurônios orexigênicos como bloquear sinais periféricos da saciedade (Roth et al., 2015) conforme explicado na Revisão da Literatura, p. 22.

A longo prazo, ou seja no MAE (média de 7 anos de seguimento desde a admissão), observou-se aumento da frequência de obesidade e obesidade grave (31,6% e 26,3%, respectivamente), à semelhança dos relatos de outros autores, que descreveram proporções de obesidade variando de 19 a 65% (Cohen et al., 2013a; Elowe-Gruau et al., 2013; Park et al., 2013; Rath et al., 2013; Rosenfeld et al., 2014; Bomer et al., 2015; Mortini et al., 2016).

É muito tênue a separação da influência do tumor *per si* e dos procedimentos terapêuticos no peso deste grupo de pacientes. Imputar o ganho de peso à lesão hipotalâmica isoladamente é insuficiente, já que quase a totalidade dos pacientes deste estudo apresentava comprometimento hipotalâmico grau 2 à admissão. Também não houve diferença na ocorrência de obesidade entre pacientes com e sem DVP, embora fosse esperado aumento significativo de obesidade nos pacientes com maior grau de hipertensão intracraniana (Gautier et al., 2012).

Até o momento, a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier tem sido utilizada para estudar a sobrevida livre de doença em pacientes com doenças crônicas (Vinchon et al., 2009; Gautier et al., 2012; Schoenfeld et al., 2012; Daubenbüchel e Müller, 2015; Sterkenburg et al., 2015; Bao et al., 2016a; Bao et al., 2016b). Não há estudos, por este método, avaliando a evolução do ganho de peso neste grupo de pacientes, em que “sobreviver” significa “não piorar a categoria do Z IMC”. É importante ressaltar que na interpretação desta análise, alguns pacientes podem ganhar peso e não necessariamente mudar a categoria de Z IMC, ou não crescer (sem modificar o peso) e piorar esta categoria.

De forma geral, a mediana do tempo de piora na categoria do Z IMC para os pacientes, independente de suas características clínicas, antropométricas e hormonais, foi de 39 meses (3,2 anos). Independente da categoria do Z IMC à admissão (eutrofia, sobrepeso ou obesidade), o tempo de evolução para o ganho de peso foi semelhante nos três grupos, considerando que o ganho de peso foi real, sem ter havido perda da estatura. Para alguns autores, esta evolução ocorre mais rapidamente para os pacientes obesos à

admissão, com maior grau de comprometimento hipotalâmico após o procedimento (Cohen et al., 2013a; Park et al., 2013; Khan et al., 2014). Aumento na inatividade física, distúrbios no ritmo do sono e circadiano também contribuem para a piora da obesidade. Roth et al. (2012), em estudo com RM funcional em pacientes com craniofaringioma, sugere que o dano hipotalâmico pode romper a comunicação com as áreas córtico-límbicas de recompensa e percepção de saciedade. Ao contrário do que se espera, a ingesta calórica foi considerada, por outros autores, como pouco influente para o aumento do peso neste grupo de pacientes (Harz et al., 2003; Bomer et al., 2015; Nogueira et al., 2015; Daubenbüchel e Müller, 2015; Müller, 2016a).

Quando os diversos fatores de risco para piora do Z IMC são analisados em conjunto, evidenciou-se que pacientes tratados com mais ciclos de α -interferon e com RT mantiveram o Z IMC.

O α -interferon é uma terapia de escolha nos craniofaringiomas císticos, que correspondem a 90% destes tumores. Alguns estudos demonstraram aumento da taxa de apoptose induzida pelo α -interferon no conteúdo do cisto, o que significa que não é apenas a descompressão do cisto que é curativa neste tipo de tratamento (Cavalheiro et al., 2005; Ierardi et al., 2007; Cavalheiro et al., 2010). Embora sua experiência seja limitada a poucos centros, um estudo realizado em 2010 (multicêntrico) demonstrou a possibilidade de controle da doença em 78% dos pacientes tratados por esta terapia isoladamente. Questiona-se a eficácia desta droga a longo prazo, o que implica no uso de terapia adjuvante (Klimo et al., 2015). Na presente casuística, foi utilizada como monoterapia em 14% dos pacientes.

Embora tenha ocorrido grande avanço nas técnicas neurocirúrgicas, é muito difícil evitar a lesão de estruturas hipotalâmicas e hipofisárias e a deterioração endocrinológica, razão pela qual o uso do α -interferon deva ser mais frequente, visto que além da eficácia, é menos lesivo, de baixo custo e traz menos efeitos adversos (Cavalheiro et al., 2005; Ierardi et al., 2007; Cavalheiro et al., 2010). Não existe consenso ainda em relação à dose ideal, número de ciclos e

tempo de evolução (Cavalheiro et al., 2010). Neste estudo é difícil avaliar o efeito isolado do α -interferon, mas a análise de sua repercussão sobre o Z IMC, através um modelo de regressão múltipla, demonstrou que o Z IMC piorou menos com o uso de α -interferon. Existem relatos de que pacientes tratados com α -interferon não se tornam obesos, e tal achado foi significativo na nossa amostra (Cohen et al., 2013a).

A análise do efeito isolado da RT é também complexa, pois, em geral, essa forma de terapia está associada a outras modalidades (Cohen et al., 2013a). A RT tem sido efetiva na prevenção de recidivas e na progressão do tumor residual, sendo indicada especialmente nos casos com possibilidade cirúrgica limitada. Estudos em andamento estão avaliando o efeito da RT nas ressecções incompletas das estruturas envolvendo o hipotálamo posterior, considerado o procedimento de escolha na atualidade (Daubenbüchel e Müller, 2015). Rosenfeld et al. (2014) observaram piora do IMC após tratamento nos pacientes que receberam RT, enquanto Iannalfi et al. (2013) não observaram correlação entre RT e lesão hipotalâmica, e consideram o dano hipotalâmico inicial como o principal fator para o ganho de peso e endocrinopatias (Cohen et al., 2013a; Greenfield et al., 2015).

O “efeito benéfico” da RT neste estudo é considerado inesperado, tendo em vista que em outras patologias, em que a RT é prevista em doses mais baixas, (LLA e doses entre 18-24 Gy), esta se correlacionou positivamente com o ganho de peso e aumento da distribuição de gordura abdominal (Siviero-Miachon et al., 2013). Uma das hipóteses para o efeito “benéfico” da RT é a possibilidade desta modalidade terapêutica diminuir a progressão do tumor, sendo um mecanismo indireto de melhor controle da doença. Outra hipótese poderia ser a presença, nestes pacientes, de uma lesão inicial com tamanho menor, mas esta diferenciação não foi possível, neste estudo, pela classificação de Puget et al. (2007). Schoenfeld et al. (2012) estudaram 122 pacientes durante 30 anos e relataram que as endocrinopatias associadas à RT podem aparecer mais lentamente no decorrer do tempo, enquanto que endocrinopatias decorrentes de cirurgia se manifestam mais brevemente. Isto pode significar que, no período de

tempo avaliado no estudo atual, a RT contribuiu para menor ganho de peso. Entretanto, existe a possibilidade de que este efeito positivo não se mantenha a longo prazo.

5.6 Índices de adiposidade e de distribuição de gordura

Ao se avaliar o efeito de diversos fatores de risco sobre o Z IMC no MAE, apenas o Z IMC à admissão foi significativo, ou seja, quanto maior o Z IMC à admissão, maior o Z IMC no MAE. No entanto, deve-se lembrar que esta evolução ocorre de maneira semelhante entre os grupos, independente da sua categoria de Z IMC à admissão (Müller et al., 2004; Vinchon et al., 2009; Park et al., 2013; Rath et al., 2013; Khan et al., 2014; Nogueira et al., 2015).

Outros fatores, além do IMC ao diagnóstico, são sugeridos por diferentes autores para justificar o ganho de peso nestes pacientes: disfunção hipotalâmica pré-cirúrgica, tamanho e localização do tumor, dose de RT maior do que 51 Gy, grau de lesão pós-operatória e predisposição genética. A dimensão do dano hipotalâmico não foi considerado um fator importante, no presente estudo, visto que a maioria dos pacientes foi classificada como grau 2 (Puget et al., 2007), o que não diferenciou os pacientes em relação ao comportamento do peso. Também não se observou efeito da reposição hormonal, que indiretamente indicaria o grau de dano hipotalâmico e nem da RT ou sua dose, corroborando a análise anterior que apontou a RT como efeito benéfico (Müller et al., 2004; Vinchon et al., 2009; Park et al., 2013; Rath et al., 2013; Khan et al., 2014; Nogueira et al., 2015). Sugere-se, portanto, que o diagnóstico mais precoce da doença, independente das condutas terapêuticas, possa talvez influenciar de maneira positiva esta evolução, de forma a prevenir o ganho excessivo de peso, a partir do momento do diagnóstico.

Quando avaliou-se o efeito de diferentes fatores de risco, pela regressão múltipla/logística, notou-se o aumento no sexo feminino para a %GCT e CC, conforme esperado e em acordo com o dimorfismo sexual (Fox et al., 2012; Randall et al., 2013; Shungin et al., 2015; Winkler et al., 2015). Da mesma forma, o Z IMC à admissão também exerceu uma influência positiva sobre estas

duas variáveis. A idade cronológica à admissão predispôs à CC maior, enquanto a idade no MAE predispôs à maior TAV (Srinivasan et al. 2004; Kim et al., 2010, Simoneau-Roy et al., 2010).

Analisando o efeito do rhGH sobre as variáveis relacionadas ao compartimento de gordura e sua distribuição, observou-se que o rhGH exerceu efeito protetor muito expressivo sobre o TAV e também sobre a %GCT, no entanto, este último efeito foi considerado discreto (tendência). Portanto, o uso do rhGH foi benéfico para a composição corporal, o que está de acordo com os dados de Schoenle et al. (1995), que evidenciaram diminuição do compartimento de gordura e aumento da massa magra nos pacientes após reposição de rhGH. Outros autores acreditam que o rhGH possa prevenir ganho adicional de massa gorda, apesar de não causar grandes modificações na composição corporal, em pacientes com craniofaringioma (Verhelst et al., 2005; Holmer et al., 2009; Yuen et al., 2013; Profka et al., 2015). A análise dos pacientes por “Grupo GH” corrobora nossos resultados, que mostrou que o grupo “crescimento sem GH” (que nunca recebeu rhGH) foi o que apresentou maior CC e TAV, sem diferenças no Z IMC ou %GCT, em relação ao demais grupos (De Vile et al., 1996a, Pavlou et al., 2001; Simoneau-Roy et al., 2010).

Contraditoriamente aos dados do presente estudo, alguns pesquisadores não evidenciaram efeitos do rhGH na diminuição do IMC ou na melhora da composição corporal com diminuição do componente de gordura (Holmer et al., 2009; Ferraù et al., 2016). Uma hipótese formulada para justificar esta limitação do rhGH em efetivamente modificar a proporção de gordura dos pacientes com craniofaringioma deve-se à tendência crescente de acúmulo de gordura ao longo do tempo e à menor sensibilidade às ações do rhGH, que não consegue se sobrepor às disfunções causadas pela obesidade hipotalâmica (Geffner et al., 2004; Srinivasan et al., 2004; Verhelst et al., 2005; Yuen et al., 2013; Profka et al., 2015). Além disso, deve-se considerar que o efeito benéfico do rhGH é tempo-dependente e ocorre apenas durante o uso da medicação. As modificações na composição corporal ocorrem após 12 meses de uso, enquanto para a melhora do risco cardiovascular, evidenciado pela avaliação da

aterosclerose, são necessários mais de 24 meses (Soares et al., 2006; Götherström et al., 2007; Kuppens et al., 2016).

5.7 Perfil metabólico e componentes da síndrome metabólica

A relação entre craniofaringioma, DGH e alteração metabólica é extremamente frequente. Vários estudos apontam que estes pacientes apresentam, além das alterações de adiposidade e distribuição de gordura já descritas, perfil lipídico alterado, resistência à insulina, e isso pode estar associado ao aumento do risco cardiovascular, o que é de extrema importância quando se trabalha com uma população pediátrica (Srinivasan et al., 2004; Geffner et al., 2004; Kendall-Taylor et al., 2005; Verhelst et al., 2005; Holmer et al., 2009; Simoneau-Roy et al., 2010; Yuen et al., 2013; Profka et al., 2015; Ferraù et al., 2016).

No presente estudo, foi realizada a análise do perfil metabólico por “Grupo GH”, devido à importância do efeito da DGH e do uso do rhGH sobre estas variáveis. Não se evidenciou no perfil metabólico o mesmo efeito benéfico do compartimento de gordura, de tal forma que não houve diferença nos lípides e HOMA1-IR, embora no grupo “crescimento sem GH”, os níveis pressóricos sejam mais elevados (Heikens et al., 2000; Srinivasan et al., 2004; Simoneau-Roy et al., 2010; Ferraù et al., 2016). Park et al. (2013) observaram que os pacientes com maior dano hipotalâmico eram mais altos e obesos. Os dados da literatura correlacionam o “crescimento sem GH”, à obesidade, localização supraselar do tumor e ao aumento da biodisponibilidade da IGF-1 modulada pela insulina, prolactina e leptina. Entretanto, nem todos os trabalhos observaram nos pacientes com crescimento normal, mas deficientes de GH, associação desses fatores com a obesidade (Tiulpakov et al., 1998; Srinivasan et al., 2004; Di Battista et al., 2006; Iwayama et al., 2011; Müller, 2011; Yoldi et al., 2011).

Ao analisar o efeito de diferentes fatores na ocorrência de SM, houve associação apenas com o sexo feminino e ser obeso à admissão, porém a

variável “Grupo GH” não exerceu influência (Srinivasan et al., 2004; Simoneau-Roy et al., 2010; Sahakitrungruang et al., 2011; Ferraù et al., 2016).

Enquanto 44% dos pacientes acima dos 10 anos preencheram os critérios para SM (pelo IDF), embora nenhum tenha apresentado glicemia alterada, mas 45,4% tiveram HOMA-IR alterado, 49,1% apresentaram HDL-c baixo, 40,3% estavam com triglicérides elevados e 5,7% dos pacientes apresentaram HAS em uso de anti-hipertensivo (Holmer et al., 2009; Simoneau-Roy et al., 2010; Sahakitrungruang et al., 2011; Profka et al., 2015). O acompanhamento a longo prazo poderá validar quem desenvolverá SM. Um dos fatos que pode justificar a normalidade da glicemia é que os pacientes desse estudo tem acompanhamento médico periódico, que no entanto, não foi adequado para evitar as demais alterações metabólicas, deixando portanto a pergunta se intervenções preventivas, antes dessa fase de comprometimento, têm condições efetivas de prevenir a evolução das comorbidades. A resposta a essa pergunta é complexa e demanda uma avaliação futura de marcadores biológicos e da análise das predisposições individuais e de estudos funcionais do eixo hipotálamo-hipófise.

5.8 Limitações do estudo

Uma das limitações deste estudo é a classificação de Puget et al. (2007) na avaliação do real grau de comprometimento hipotalâmico nestes pacientes e sua falta de correlação com a evolução clínica e metabólica. De acordo com esta classificação, não se conseguiu evidenciar diferenças na dimensão da lesão hipotalâmica, que foi semelhante na maioria dos pacientes, embora o comportamento da doença tenha sido, na realidade, muito heterogêneo.

Não avaliamos as recidivas, por conta da dificuldade de se estabelecer no craniofaringioma, qual paciente de fato está fora de terapia ou recaída, ou se a recaída não seria apenas tumor residual (Daubenbüchel et al., 2015; Steinbok, 2015; Müller, 2016a).

A necessidade de individualização do tratamento nos pacientes com craniofaringioma faz com que o mesmo paciente seja submetido a uma combinação de vários procedimentos, o que dificulta a avaliação do efeito individual de cada um deles. Da mesma forma, a necessidade de uma conduta emergencial em alguns pacientes leva a ausência da avaliação hormonal prévia ao tratamento. Também não foi realizada a avaliação do grau de comprometimento hipotalâmico no período pós-procedimento.

5.9 Considerações finais

O craniofaringioma é um tumor benigno, porém suas consequências, sob o ponto de vista endócrino-metabólico, são bastantes sérias e implicadas em várias morbidades entre as quais o aumento do risco para a doença cardiovascular. O tumor *per si* é localmente agressivo e, independente dos procedimentos terapêuticos, é difícil impedir que estas crianças, enquanto adultos, evoluam para obesidade mórbida e suas consequências. Questiona-se o que de fato significa essa obesidade e o quanto, muitas vezes, pode não depender dos procedimentos terapêuticos e ser agravada por uma predisposição genética ou relacionada à agressividade do próprio tumor (Müller et al., 2001; Rosenfeld et al., 2014; Maritnez-Barbera e Andoniadou, 2016; Müller, 2016a). Devem ser feitos esforços para o diagnóstico mais precoce da doença e utilizar mais terapias menos invasivas na tentativa de preservar a integridade hipotalâmico-hipofisária o máximo possível.

Tendo em vista o efeito benéfico do rhGH, sobretudo no compartimento de gordura, deve-se considerar seu uso o mais precocemente possível, especialmente no grupo “crescimento sem GH”, a despeito do crescimento linear.

Estudos futuros empregando a β -catenina e outros marcadores moleculares poderão prever e dar melhores parâmetros de evolução clínica e endócrino-metabólica no acompanhamento deste grupo de pacientes.

6 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos, as conclusões deste estudo foram:

1 - Houve aumento da frequência de obesos da admissão para o MAE e a mediana de tempo para piora da obesidade foi 3,2 anos. O tempo de evolução para o ganho de peso foi semelhante nos grupos eutrófico, sobrepeso e obeso à admissão. Não houve perda de estatura e sim ganho real de peso. Pacientes tratados com α -interferon e RT tiveram menor ganho de peso. O Z IMC à admissão exerceu efeito positivo no Z IMC no MAE.

2 - A CC estava aumentada em 68,4% e a %GCT em 98% dos pacientes. O Z IMC à admissão exerceu efeito positivo na %GCT e na CC. O uso de rhGH exerceu efeito protetor sobre a %GCT e TAV.

3 - 44% dos pacientes apresentaram critérios para SM e o HOMA1-IR, o HDL-c e os TG estavam alterados em 45,4%, 49,1% e 40,3%, respectivamente. O Z IMC à admissão apresentou efeito positivo sobre a presença de SM.

7 ANEXOS

ANEXO 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP/EPM.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/ HOSPITAL SÃO PAULO 																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA																
Título da Pesquisa: O Perfil Endócrino-Metabólico de Pacientes com Craniofaringioma em relação ao Comprometimento Hipotalâmico-Hipofisário.																
Pesquisador: PATRÍCIA DÉBORA CAVALCANTI TOSTA HERNANDEZ																
Área Temática:																
Versão: 1																
CAAE: 30558714.1.0000.5505																
Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM																
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio Financiamento Próprio																
DADOS DO PARECER:																
Número do Parecer: 743.617																
Data da Relatoria: 06/08/2014																
Apresentação do Projeto: Conforme parecer CEP. 638.961 de 7/5/2014																
Objetivo da Pesquisa: Conforme parecer CEP. 638.961 de 7/5/2014																
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Conforme parecer CEP. 638.961 de 7/5/2014																
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Conforme parecer CEP. 638.961 de 7/5/2014																
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Trata-se de resposta de pendência apontada no parecer inicial																
Recomendações: não se aplica																
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: pendências apontadas no parecer inicial:																
1) TCLE: informar de forma mais clara como são realizados os exames de tomografia e																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td colspan="4">Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14</td></tr><tr><td colspan="2">Bairro: VILA CLEMENTINO</td><td colspan="2">CEP: 04.023-061</td></tr><tr><td>UF: SP</td><td colspan="3">Município: SÃO PAULO</td></tr><tr><td>Telefone: (11)5539-7162</td><td>Fax: (11)5571-1362</td><td colspan="2">E-mail: cepunifesp@unifesp.br</td></tr></table>	Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14				Bairro: VILA CLEMENTINO		CEP: 04.023-061		UF: SP	Município: SÃO PAULO			Telefone: (11)5539-7162	Fax: (11)5571-1362	E-mail: cepunifesp@unifesp.br	
Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14																
Bairro: VILA CLEMENTINO		CEP: 04.023-061														
UF: SP	Município: SÃO PAULO															
Telefone: (11)5539-7162	Fax: (11)5571-1362	E-mail: cepunifesp@unifesp.br														
Página 01 de 02																

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 743.517

cintilografia.

resposta: nova versão de TCLE apresentada

2) TERMO DE ASSENTIMENTO: adequar linguagem para a faixa etária, evitando termos técnicos e explicando de modo mais claro como são feitos os exames de tomografia e cintilografia.

resposta: nova versão de assentimento apresentada

3) Caso haja intercorrências clínicas durante os procedimentos, como será a abordagem? Esclarecer no TCLE

resposta: adequação realizada

4) Qual será a fonte de financiamento para a pesquisa?

resposta: financiamento próprio

5) Apresentar carta de ciência e concordância do IOP para realização da pesquisa utilizando pacientes e estrutura assistencial e de pesquisa do instituto.

resposta: carta de anuência apresentada

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatório, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

SAO PAULO, 06 de Agosto de 2014

Assinado por:

José Osmar Medina Festana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1362

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

ANEXO 2. Parecer do Comitê Científico do Instituto de Oncologia Pediátrica - IOP/GRAACC.

São Paulo, 21 de julho de 2014	
Dra. Patrícia Débora Cavalcanti Tosta-Hernandez IOP-GRAACC / UNIFESP	
c/c: Profa. Dra. Angela Spinola-Castro	
Ref: IOP-010-2014 - O perfil metabólico de pacientes com craniofaringioma em relação Ao comprometimento hipotalâmico-hipofisário	
Prezado(a) Pesquisador(a),	
O seu projeto de pesquisa foi aprovado para ser desenvolvido no Instituto de Oncologia Pediátrica - GRAACC/UNIFESP. Entretanto algumas normas estabelecidas pelo Comitê Científico devem ser observadas:	
• O seu trabalho só poderá ser iniciado após o recebimento do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP. Deverá ser enviado uma cópia da carta de aprovação do CEP da UNIFESP para a secretaria da Comissão Científica iopepm@graacc.org.br. Uma cópia desta carta também deverá ser entregue ao profissional designado para acompanhar o seu projeto.	
• A Comissão Científica indicará um profissional do IOP/GRAACC/UNIFESP que será o responsável pelo acompanhamento do projeto na instituição. Este profissional deverá ser necessariamente um dos autores do trabalho no momento de sua publicação e/ou apresentações em congressos e reuniões científicas.	
• Nos meses de março e setembro todos os pesquisadores devem encaminhar relatório do andamento de seu projeto ao profissional responsável indicado pela Comissão Científica no IOP/GRAACC/UNIFESP.	
Informo abaixo algumas regras da instituição para seu conhecimento:	
• Nossa missão é tratar crianças e adolescentes com câncer e suas famílias. Por isso nenhuma intervenção, sob nenhuma hipótese, pode prejudicar os pacientes.	
• Não poderá ser feita nenhuma gravação e/ou divulgação de imagens ou fotografias de pacientes sem a devida solicitação e autorização prévia da instituição e após, a autorização por escrito do paciente e/ou responsável legal.	
Rua Botucatu, 743 04023-062 - Vila Clementino São Paulo-SP-Brasil T. (+55 11) 5080-8400 F. (+55 11) 5080-8480 iopepm@graacc.org.br	
RespostaPesquisador-2012	



**IOP Instituto de
Oncologia Pediátrica**

- Ao chegar ao IOP, por favor, identifique-se na portaria, dirija-se ao setor do profissional que irá acompanhá-lo durante a realização do seu trabalho para depois comparecer ao local onde você vai coletar seus dados.

Por favor, use o crachá de visitante do IOP e o crachá da sua instituição durante todo o tempo.

Solicite ao responsável do setor no qual você irá desenvolver seu trabalho as regras do local para não interferir com as atividades dos profissionais da área.

Muito obrigado,

Dra. Silvia Toledo
Dra. Amália Covic
Comitê Científico

ANEXO 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

*Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina*

Disciplina Especialidades Pediátricas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**O PERFIL ENDÓCRINO-METABÓLICO DE PACIENTES COM CRANIOFARINGIOMA E SUA RELAÇÃO COM A REGIÃO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO**

O objetivo deste estudo é determinar o perfil hormonal e metabólico dos pacientes com craniofaringioma e relacioná-los com o comprometimento hipotalâmico-hipofisário. Existem evidências de que quanto maior o envolvimento do tumor ao diagnóstico, maior a chance de desenvolver obesidade e distúrbios hormonais e metabólicos.

Serão realizados alguns exames de sangue por coleta única, após jejum adequado: análise do colesterol, glicose, tireoide, dos testículos ou dos ovários, da glândula adrenal, função dos rins e do fígado, além de hormônios que regulam o apetite e que são produzidos principalmente na gordura acumulada na barriga. Estes hormônios podem indicar a ocorrência de doenças do coração e dos vasos. Serão também avaliados: 1) antecedentes pessoais, familiares e dados sobre seu tratamento em seu prontuário médico; 2) medidas atuais de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura, do quadril e pressão arterial; 3) composição de gordura do corpo por densitometria óssea (exame indolor, sem radiação, com duração aproximada de vinte minutos, onde o paciente fica deitado na maca do aparelho e um sensor passa sobre o corpo para captar as imagens) e 4) quantidade de gordura da barriga por tomografia de abdome sem contraste (da mesma forma que a densitometria óssea, é um exame rápido, indolor, onde o paciente também se deita sobre a maca do aparelho que se desloca para o interior dele para a captação das imagens). Existe baixa probabilidade de intercorrências durante os exames. Durante a coleta do sangue, poderá haver formação de hematoma e, neste caso, a enfermagem dará as orientações necessárias.

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental para analisar o perfil dos pacientes com craniofaringioma, testando a hipótese de que pacientes com maior envolvimento na região do tumor possam ter maiores alterações de peso e metabólicas ou hormonais. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Em qualquer etapa do estudo, você poderá tirar dúvidas com a responsável pela pesquisa, **Dra. Patrícia D. C. Tosta-Hernandez**, à Rua Doutor Diogo de Faria nº 307, Telefone: (11) 5539.1093 / 5539.1094. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** - Rua Botucatu, 572 - 1º andar - conjunto 14, Telefone: (11) 5571.1062, FAX: (11) 5539.7162 - E-mail: cepunifesp@epm.br.

*Rua Doutor Diogo de Faria, 307 - Vl. Clementino - 04037.000 - São Paulo/Brasil
Fone (11) 5539.1093 / 5539.1094*

1



*Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina*

Disciplina Especialidades Pediátricas

É garantida a liberdade de deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao tratamento no hospital. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada sua identificação. O paciente, pais e/ou responsáveis têm o direito de se manterem atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesa ou compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal causado pelos procedimentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico no hospital, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido informado a respeito do que li ou do que foi lido para mim, descrevendo o estudo **"O PERFIL ENDÓCRINO-METABÓLICO DE PACIENTES COM CRANIOFARINGIOMA E SUA RELAÇÃO COM A REGIÃO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIA"**. Eu discuti com a **Dra. Patrícia D. C. Tosta-Hernandez** sobre minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício ou do meu atendimento neste hospital.

Data: ____/____/____

Assinatura do Paciente ou Representante Legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data: ____/____/____

Assinatura do Responsável pelo Estudo

*Rua Doutor Diogo de Faria, 307 - Vl. Clementino - 04037.000 - São Paulo/Brasil
Fone (11) 5539.1093 / 5539.1094*

2

ANEXO 4. Termo de Assentimento.

*Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina*

Disciplina Especialidades Pediátricas

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“O PERFIL ENDÓCRINO-METABÓLICO DE PACIENTES COM CRANIOFARINGIOMA E SUA RELAÇÃO COM A REGIÃO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO”**

O motivo de fazermos essa pesquisa é porque quem teve craniofaringioma (tumor na cabeça) pode aumentar o peso e ter alterações no metabolismo e nos hormônios (substâncias do sangue como as gorduras e açúcares). Assim, poderemos evitar estas alterações. Algumas informações de sua ficha médica serão analisadas. Além disso, faremos um exame clínico (pesar, medir a altura, medir o tamanho da barriga), uma coleta de sangue para avaliar os hormônios, açúcares e gorduras, uma densitometria óssea e uma tomografia da barriga para avaliar a quantidade de gordura. Estes dois exames são rápidos e não causam dor. Você deverá apenas ficar deitado numa maca aguardando que os aparelhos passem raios sobre seu corpo para fazer as imagens. Não haverá necessidade de contraste. A coleta de sangue poderá ser um pouco dolorosa na hora de perfurar a pele.

Para participar desta pesquisa, o seu responsável deverá autorizar e assinar um documento. Você não terá custos e não receberá vantagens financeiras. Responderemos a qualquer dúvida que tiver, em qualquer momento da pesquisa e estará livre para participar ou recusar. O seu responsável poderá retirá-lo da pesquisa quando ou se desejar. A sua participação é voluntária. Se não tiver vontade de participar, você não terá prejuízos nem alterações na forma de atendimento pelo pesquisado, que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Esta pesquisa apresenta risco mínimo isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler e etc. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do seu responsável. Você não será identificado em nenhuma publicação.

*Rua Doutor Diogo de Faria, 307 - Vl. Clementino – 04037.000 - São Paulo/Brasil
Fone (11) 5539.1093 / 5539.1094*

1



*Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina*

Disciplina Especialidades Pediátricas

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____, fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do (a) menor

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar a principal investigadora: a médica Patrícia Debora Cavalcanti Tosta-Hernandez, pelo telefone (11) 5539-1093. E, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, telefone 5571-1062, FAX: 5539-7162 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

*Rua Doutor Diogo de Faria, 307 - Vl. Clementino - 04037.000 - São Paulo/Brasil
Fone (11) 5539.1093 / 5539.1094*

2

ANEXO 5. Ficha para avaliação clínica e antropométrica.

Data: _____

Paciente No. _____

FICHA CLÍNICA**DADOS DEMOGRÁFICOS**

RH	INICIAIS	NOME
_____	_____	_____
<i>Prontuário</i>	<i>Iniciais do Paciente</i>	

Data de Nascimento								Data de Admissão								Idade
		-								-						
d	d		m	m	a	a	a	d	d		m	M	a	a	a	a

PN	EM	PAI (cm)	MÃE (cm)	AF
_____	_____	_____	_____	☐ 1 – DM ☐ 2 – HAS ☐ 3 – DISLIPIDEMIA

PAI (kg)	MÃE (kg)	Raça
_____	_____	☐ branca ☐ parda ☐ negra ☐ amarela

HISTÓRIA:

() cefaleia () vômitos () alteração visual () convulsão () obesidade () baixa estatura

IMAGEM INICIAL:**FICHA CLÍNICA****REPOSIÇÃO HORMONAL**

☐ 1 – GH	☐ 4 – H. TIROIDIANO	☐ 7 – CIPROFIBRATO
☐ 2 – GONADOTROFINAS	☐ 5 – CORTICÓIDE	☐ 8 – OUTROS (ESTEROIDES)
☐ 3 – ADH	☐ 6 – METFORMINA	

DADOS:

Peso:	Estatura:	CC:	CQ:	PA:
_____	_____	_____	_____	_____

COLETA DE EXAMES

Data da Coleta

		-					
d	d		m	m	a	a	a

	DATA	VALOR		DATA	VALOR
Na			Uréia		
K			Creatinina		
TGO			Ácido úrico		
TGP			Estradiol		
Ca			Lipidograma		
P			IGF1		
FA			Testo total		
Glicemia			25 OH vit D		
UI			CTX		
TSH			INSULINA		
T4L			ADIPONECTINA		
LH			LEPTINA		
FSH					
PTH					

IMAGENS

TC

Data da Coleta

		-					
d	d		m	m	a	a	a

DXA

		-					
d	d		m	m	a	a	a

ANEXO 6. Características clínicas dos pacientes.

Número	Iniciais	Sexo	Idade à admissão (anos)	Idade no MAE (anos)	Tempo desde a admissão (anos)
1	MMT	M	13,4	26,5	13,1
2	HLRLC	M	5,0	12,3	7,3
3	MVRG	M	12,3	21,2	8,9
4	JCAR	M	1,9	13,6	11,7
5	DWSG	M	10,6	21,2	10,6
6	WLGF	M	7,5	16,7	9,0
7	TSG	M	7,8	17,5	9,6
8	CGML	M	13,6	18,5	4,8
9	HLA	M	5,1	6,6	1,5
10	IMS	F	13,2	15,5	1,5
11	CAC	M	23,0	32,1	9,1
12	BMR	F	7,7	18,1	10,3
13	WMF	M	18,2	29,6	11,4
14	JJGO	F	5,5	18,4	12,7
15	LFM	F	7,0	10,4	3,4
16	RCM	M	3,2	17,4	14,2
17	SEO	F	5,5	10,2	4,6
18	EFS	M	11,2	16,6	5,5
19	HPR	F	5,2	9,6	4,5
20	DMPA	M	7,3	10,2	2,8
21	RSO	M	14,1	21,4	7,3
22	TSS	F	13,9	17,4	3,3
23	ICC	M	13,5	28,2	14,7
24	HS	M	12,2	23,8	11,6
25	AAP	F	9,6	14,9	5,2
26	ACON	M	9,2	15,2	6,0
27	PLMP	M	5,4	11,2	5,8
28	RLS	M	13,6	28,8	15,2
29	IRS	F	11,1	13,9	2,8
30	GOA	M	10,4	13,6	3,2
31	GFM	F	4,9	9,5	4,6
32	HLNB	M	7,3	14,5	7,2
33	PHMM	M	5,9	16,2	10,2
34	AMSF	M	3,6	13,7	10,1
35	PRTS	M	9,6	20,5	11,9
36	SPS	F	11,0	19,5	8,5

37	ERA	F	11,6	14,9	3,2
38	LDM	M	10,3	12,5	2,2
39	YASL	F	4,0	8,7	4,7
40	IVM	F	10,4	11,6	1,2
41	CAP	M	12,2	22,3	10,1
42	NGM	F	6,4	8,3	1,9
43	PAODF	M	9,6	17,2	7,6
44	KCB	F	7,3	15,8	8,5
45	ESP	F	18,2	24,7	6,5
46	JPP	F	16,2	16,7	0,6
47	IVSR	M	7,0	8,7	1,7
48	LRA	F	6,0	8,0	3,0
49	JBSC	M	9,2	24,9	15,6
50	VGBD	F	9,9	10,9	1,1
51	TGS	M	12,7	24,9	12,2
52	DUSO	M	10,3	21,2	11,2
53	FDFNJ	M	13,6	21,2	8,5
54	LEFN	M	4,2	14,0	10,5
55	GSES	M	8,7	13,2	4,5
56	ALMNA	F	8,6	11,3	2,7
57	APPL	F	11,1	21,5	10,4

M: masculino, F: feminino

ANEXO 7. Sintomas iniciais.

Número	Iniciais	Cefaleia	Vômito	Alteração Visual	Baixa Estatura	Outros
1	MMT	X				
2	HLRLC	X				
3	MVRG				X	
4	JCAR	X				
5	DWSG	X		X		
6	WLGf	X				
7	TSG	X				
8	CGML				X	
9	HLA					dor ouvido
10	IMS	X				
11	CAC	X		X		
12	BMR	X				
13	WMF	X				
14	JJGO	X				
15	LFM	X	X			
16	RCM	X		X		poliúria/polidípsia
17	SEO					TC pós queda com TCE
18	EFS	X	X			
19	HPR	X	X			
20	DMPA	X				polidípsia
21	RSO	X	X			
22	TSS	X				
23	ICC	X		X		
24	HS	X				
25	AAP	X				
26	ACON	X		X		poliúria
27	PLMP	X	X	X		
28	RLS	X	X			
29	IRS	X				
30	GOA	X	X	X		
31	GFM	X				
32	HLNB	X				
33	PHMM				X	
34	AMSF	X				
35	PRTS	X	X			
36	SPS	X		X		

37	ERA	X	X		
38	LDM	X			
39	YASL	X	X		
40	IVM	X		X	
41	CAP			X	
42	NGM	X			hipotonia, poliúria, perda de coordenação, alteração visual
43	PAODF	X		X	
44	KCB	X		X	
45	ESP	X			
46	JPP	X			agitação
47	IVSR	X			desânimo
48	LRA				X
49	JBSC				TC pós queda com TCE
50	VGBD				parestesia de pés e mãos
51	TGS				desmaio, confusão mental
52	DUSO	X		X	tontura
53	FDFMJ	X	X		
54	LEFN	X		X	
55	GSES			X	poliúria
56	ALMNA				convulsão
57	APPL	X			hemiparalisia D

TC: tomografia computadorizada, TCE: traumatismo crânio-encefálico, D: direito.

ANEXO 8. Tipo de tratamento (e número) e classificação do grau de comprometimento hipotalâmico à admissão.

Número	Iniciais	Número de Cirurgias	RT	Número de α-INF	Nenhum	Número de BLEO	Classificação da RM
1	MMT	3	1	0	0	0	ND
2	HLRLC	1	1	0	0	0	2
3	MVRG	0	0	2	0	0	2
4	JCAR	0	0	1	0	0	2
5	DWSG	3	0	2	0	0	1
6	WLGF	2	1	1	0	0	1
7	TSG	2	1	1	0	0	2
8	CGML	0	0	0	1	0	2
9	HLA	0	0	1	0	0	1
10	IMS	1	0	0	0	0	ND
11	CAC	0	1	0	0	0	2
12	BMR	2	1	1	0	0	ND
13	WMF	0	0	1	0	0	2
14	JJGO	1	0	0	0	0	ND
15	LFM	1	1	0	0	0	2
16	RCM	3	1	2	0	0	ND
17	SEO	1	1	0	0	0	2
18	EFS	2	0	0	0	0	2
19	HPR	2	1	0	0	0	2
20	DMPA	1	1	0	0	0	2
21	RSO	3	1	3	0	0	2
22	TSS	1	1	0	0	0	2
23	ICC	2	1	0	0	1	ND
24	HS	1	0	0	0	0	2
25	AAP	1	1	1	0	0	2
26	ACON	1	1	1	0	0	2
27	PLMP	3	2	1	0	0	2
28	RLS	4	2	0	0	1	2
29	IRS	1	1	0	0	0	2
30	GOA	1	1	0	0	0	2
31	GFM	1	1	0	0	0	2
32	HLNB	2	1	2	0	0	2
33	PHMM	1	1	1	0	0	2
34	AMSF	0	0	1	0	0	2
35	PRTS	1	0	1	0	0	ND
36	SPS	2	1	1	0	0	2

37	ERA	2	1	0	0	0	2
38	LDM	1	1	0	0	0	2
39	YASL	1	0	0	0	0	2
40	IVM	1	1	0	0	0	2
41	CAP	0	0	1	0	0	ND
42	NGM	3	1	0	0	0	ND
43	PAODF	1	0	0	0	0	2
44	KCB	1	2	0	0	0	2
45	ESP	1	0	1	0	0	2
46	JPP	0	0	2	0	0	2
47	IVSR	1	0	1	0	0	2
48	LRA	1	1	0	0	0	2
49	JBSC	2	0	1	0	1	ND
50	VGBD	1	1	0	0	0	2
51	TGS	1	1	2	0	0	2
52	DUSO	2	1	0	0	0	2
53	FDFMJ	2	1	0	0	0	2
54	LEFN	7	1	0	0	0	2
55	GSES	1	1	0	0	0	2
56	ALMNA	1	1	0	0	0	ND
57	APPL	0	0	1	0	0	2

RT: radioterapia, α -INF: alfa-interferon, Bleo: bleomicina, RM: ressonância nuclear magnética, ND: não disponível.

ANEXO 9. Presença de DVP e Anatomia Patológica.

Número	Iniciais	DVP	Anatomia Patológica
1	MMT	não	ND
2	HLRLC	não	adamantinomatoso
3	MVRG	não	ND
4	JCAR	sim	ND
5	DWSG	não	adamantinomatoso
6	WLGF	não	adamantinomatoso
7	TSG	sim	adamantinomatoso
8	CGML	não	adamantinomatoso
9	HLA	não	ND
10	IMS	não	ND
11	CAC	sim	ND
12	BMR	não	adamantinomatoso
13	WMF	não	ND
14	JJGO	sim	adamantinomatoso
15	LFM	sim	adamantinomatoso
16	RCM	sim	adamantinomatoso
17	SEO	não	adamantinomatoso
18	EFS	sim	adamantinomatoso
19	HPR	não	adamantinomatoso
20	DMPA	sim	adamantinomatoso
21	RSO	sim	adamantinomatoso
22	TSS	não	adamantinomatoso
23	ICC	sim	ND
24	HS	sim	adamantinomatoso
25	AAP	sim	adamantinomatoso
26	ACON	não	adamantinomatoso
27	PLMP	sim	adamantinomatoso
28	RLS	não	adamantinomatoso
29	IRS	não	adamantinomatoso
30	GOA	não	adamantinomatoso
31	GFM	sim	adamantinomatoso
32	HLNB	sim	adamantinomatoso
33	PHMM	não	ND
34	AMSF	sim	ND
35	PRTS	sim	adamantinomatoso
36	SPS	sim	adamantinomatoso

37	ERA	sim	adamantinomatoso
38	LDM	não	adamantinomatoso
39	YASL	não	adamantinomatoso
40	IVM	não	ND
41	CAP	não	ND
42	NGM	sim	adamantinomatoso
43	PAODF	não	adamantinomatoso
44	KCB	sim	adamantinomatoso
45	ESP	não	adamantinomatoso
46	JPP	não	ND
47	IVSR	não	adamantinomatoso
48	LRA	não	adamantinomatoso
49	JBSC	sim	adamantinomatoso
50	VGBD	sim	adamantinomatoso
51	TGS	sim	adamantinomatoso
52	DUSO	não	ND
53	FDFMJ	não	adamantinomatoso
54	LEFN	sim	adamantinomatoso
55	GSES	não	adamantinomatoso
56	ALMNA	sim	adamantinomatoso
57	APPL	não	ND

DVP: derivação ventrículo-peritoneal, ND: não disponível

ANEXO 10. Tipo de tratamento, craniotomia e ressecção.

Número	Iniciais	Tratamento	VIA	Ressecção
1	MMT	CIR + RT	craniotomia frontal E	total
2	HLRLC	CIR + RT	craniotomia fronto-temporal E	parcial
5	DWSG	CIR + α -INF	craniotomia fronto-temporal D	parcial
6	WLGF	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal D	total
7	TSG	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal D	parcial
10	IMS	CIR	craniotomia frontal D	total
12	BMR	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal E	parcial
14	JJGO	CIR	craniotomia fronto-parietal D	total
15	LFM	CIR + RT	craniotomia frontal	total
16	RCM	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal e occipital D	total
17	SEO	CIR + RT	craniotomia frontal e coronal	parcial
18	EFS	CIR	craniotomia frontal	parcial
19	HPR	CIR + RT	craniotomia fronto-temporal D	total
20	DMPA	CIR + RT	craniotomia parietooccipital à E	parcial
21	RSO	CIR + RT + α -INF	craniotomia fronto-parietal E	parcial
22	TSS	CIR + RT	craniotomia fronto-temporal D	total
23	ICC	CIR + RT + BLEO	craniotomia com reconstrução à D	parcial
24	HS	CIR	craniotomia frontal D	parcial
25	AAP	CIR + RT + α -INF	transesfenoidal	parcial
26	ACON	CIR + RT + α -INF	craniotomia fronto-temporal D	parcial
27	PLMP	CIR + RT + α -INF	craniotomia bifrontal	parcial
28	RLS	CIR + RT + BLEO	craniotomia fronto-temporal bilateral	parcial
29	IRS	CIR + RT	transesfenoidal	parcial
30	GOA	CIR + RT	craniotomia frontal D	parcial
31	GFM	CIR + RT	craniotomia frontal D	parcial
32	HLNB	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal D	parcial
33	PHMM	CIR + RT + α -INF	craniotomia fronto-temporal D	total
35	PRTS	CIR + α -INF	craniotomia frontal D	parcial
36	SPS	CIR + RT + α -INF	craniotomia frontal D	parcial
37	ERA	CIR + RT	craniotomia bifrontal	parcial
38	LDM	CIR + RT	craniotomia fronto-parietal E	total
39	YASL	CIR	craniotomia fronto-temporal D	total
40	IVM	CIR + RT	transesfenoidal	parcial
42	NGM	CIR + RT	craniotomia frontal D	parcial
43	PAODF	CIR	craniotomia frontal E	total

44	KCB	CIR + RT	craniotomia coronal E	parcial
45	ESP	CIR + α -INF	craniotomia fronto-parietal D	total
47	IVSR	CIR + α -INF	craniotomia fronto-temporo-parietal D	parcial
48	LRA	CIR + RT	craniotomia frontal E	total
49	JBSC	CIR + α -INF + BLEO	craniotomia fronto-parietal E	parcial
50	VGBD	CIR + RT	craniotomia fronto-temporal D	parcial
51	TGS	CIR + RT + α -INF	craniotomia fronto-parietal D	parcial
52	DUSO	CIR + RT	craniotomia frontal E	parcial
53	FDFMJ	CIR + RT	craniotomia frontal D	parcial
54	LEFN	CIR + RT	craniotomia frontal bilateral	total
55	GSES	CIR + RT	craniotomia fronto-temporal D	total
56	ALMNA	CIR + RT	craniotomia fronto-parietal D	total

CIR: cirurgia, RT: radioterapia, α -INF: alfa-interferon, BLEO: bleomicina, D; direita, E: esquerda

ANEXO 11. Medicações no MAE (exceto rhGH).

Número	Iniciais	Medicamento
1	MMT	HT, CORT, TESTO, DDAVP
2	HLRLC	HT, CORT, DDAVP
3	MVRG	HT, CORT, TESTO
4	JCAR	HT, CORT, TESTO, DDAVP
5	DWSG	HT, CORT, TESTO, DDAVP
6	WLGF	HT, CORT, TESTO, DDAVP
7	TSG	HT, CORT, TESTO, DDAVP
8	CGML	0
9	HLA	HT, CORT
10	IMS	HT, DDAVP
11	CAC	HT, CORT, TESTO
12	BMR	HT, CORT, ACO, DDAVP
13	WMF	0
14	JJGO	HT, CORT, ACO, DDAVP
15	LFM	HT, CORT, DDAVP
16	RCM	HT, CORT, TESTO, DDAVP
17	SEO	HT, CORT
18	EFS	HT, CORT, TESTO, DDAVP
19	HPR	HT, CORT, DDAVP
20	DMPA	HT, CORT, DDAVP
21	RSO	HT, CORT, TESTO, DDAVP
22	TSS	HT, CORT, ACO, DDAVP
23	ICC	HT, CORT, TESTO
24	HS	0
25	AAP	HT, CORT, ACO, DDAVP
26	ACON	HT, CORT, DDAVP
27	PLMP	HT, CORT, DDAVP
28	RLS	HT, CORT, TESTO, DDAVP
29	IRS	HT, CORT, DDAVP
30	GOA	HT, CORT, DDAVP
31	GFM	HT, CORT, DDAVP
32	HLNB	HT, CORT, TESTO, DDAVP
33	PHMM	HT, CORT, TESTO, DDAVP
34	AMSF	HT, CORT, DDAVP
35	PRTS	HT, CORT, TESTO, DDAVP
36	SPS	HT, CORT, ACO, DDAVP

37	ERA	HT, CORT, ACO, DDAVP
38	LDM	HT, CORT, DDAVP
39	YASL	HT, CORT, DDAVP
40	IVM	HT, CORT, DDAVP
41	CAP	HT, CORT, TESTO
42	NGM	HT, CORT, DDAVP
43	PAODF	HT, CORT, TESTO, DDAVP
44	KCB	HT, DDAVP
45	ESP	HT, CORT, ACO, DDAVP
46	JPP	0
47	IVSR	HT, CORT
48	LRA	HT, CORT, DDAVP
49	JBSC	CORT, TESTO, DDAVP
50	VGBD	HT, CORT, DDAVP
51	TGS	HT, CORT, TESTO, DDAVP
52	DUSO	HT, CORT, TESTO, DDAVP
53	FDFMJ	HT, CORT, DDAVP
54	LEFN	HT, CORT, DDAVP
55	GSES	HT, CORT, TESTO, DDAVP
56	ALMNA	HT, CORT, DDAVP
57	APPL	HT, CORT, ACO

MAE: momento atual do estudo, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, HT: hormônio tireoideano, CORT: corticoide, TESTO: testosterona, DDAVP: desmopressina, ACO: anticoncepcional oral.

ANEXO 12. Grupos GH.

“Crescimento sem GH”		rhGH no MAE		rhGH prévio		rhGH em programação		não DGH	
Número	Iniciais	Número	Iniciais	Número	Iniciais	Número	Iniciais	Número	Iniciais
1	MMT	4	JCAR	3	MVRG	26	ACON	13	WMF
2	HLRL	6	WLGF	8	CGML	30	GOA	46	JPP
5	DWSG	15	LFM	14	JJGO	39	YASL		
7	TSG	16	RCM	36	SPS	40	IVM		
9	HLA	17	SEO	41	CAP	42	NGM		
10	IMS	19	HPR	52	DUSO	47	IVSR		
11	CAC	27	PLMP	53	FDFMJ	56	ALMNA		
12	BMR	29	IRS	54	LEFN				
18	EFS	33	PHMM						
20	DMPA	34	AMSF						
21	RSO	43	PAODF						
22	TSS	44	KCB						
23	ICC	48	LRA						
24	HS	55	GSES						
25	AAP								
28	RLS								
31	GFM								
32	HLNB								
35	PRTS								
37	ERA								
38	LDM								
45	ESP								
49	JBSC								
50	VGBD								
51	TGS								
57	APPL								

rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, GH: hormônio de crescimento; DGH: deficiência do hormônio de crescimento, MAE: momento atual do estudo.

ANEXO 13. Variáveis antropométricas.

Número	Iniciais	Admissão		MAE	
		Peso (kg)	Estatura (cm)	Peso (kg)	Estatura (cm)
1	MMT	61,0	152,0	122,2	174,5
2	HLRLC	22,0	105,0	53,5	147,5
3	MVRG	23,5	118,0	44,4	154,0
4	JCAR	13,7	85,0	48,0	156,2
5	DWSG	41,0	142,5	89,0	178,5
6	WLGf	35,6	135,0	85,2	179,0
7	TSG	24,6	115,0	98,5	173,5
8	CGML	35,4	139,4	61,3	165,6
9	HLA	22,4	106,9	31,2	114,0
10	IMS	77,5	158,0	87,2	161,0
11	CAC	91,0	173,0	117,4	173,0
12	BMR	26,0	126,5	73,7	161,5
13	WMF	75,0	171,5	96,4	171,0
14	JJGO	14,6	108,0	61,7	151,5
15	LFM	21,0	110,0	71,0	133,8
16	RCM	13,0	88,0	47,0	146,5
17	SEO	17,0	111,8	52,1	142,7
18	EFS	50,1	147,5	116,5	166,0
19	HPR	17,3	102,0	74,4	121,2
20	DMPA	20,0	130,0	31,5	132,5
21	RSO	60,0	155,0	84,0	159,5
22	TSS	74,3	155,0	87,3	159,0
23	ICC	62,2	160,0	72,0	162,0
24	HS	51,8	149,5	116,2	164,0
25	AAP	54,3	142,0	99,5	151,2
26	ACON	29,8	131,0	35,7	149,0
27	PLMP	37,3	114,0	60,0	137,0
28	RLS	34,4	144,0	83,8	170,5
29	IRS	34,5	140,5	54,5	149,1
30	GOA	28,0	126,0	64,5	145,2
31	GFM	13,0	120,0	45,2	141,7
32	HLNB	30,3	129,0	57,5	169,2
33	PHMM	17,9	99,0	100,5	168,5
34	AMSF	14,0	96,0	42,0	155,5
35	PRTS	70,4	149,0	122,5	172,3
36	SPS	32,0	140,0	95,7	165,0

37	ERA	47,0	139,0	76,4	151,2
38	LDM	37,0	134,0	83,0	147,5
39	YASL	15,2	98,3	22,6	110,5
40	IVM	32,5	139,0	48,2	144,8
41	CAP	32,9	131,0	100,0	166,5
42	NGM	26,5	125,5	29,4	128,0
43	PAODF	26,2	123,5	59,0	163,3
44	KCB	27,7	119,5	76,5	159,0
45	ESP	72,0	168,0	107,9	156,5
46	JPP	65,0	155,0	69,2	151,2
47	IVSR	27,6	123,0	40,7	131,5
48	LRA	13,6	101,0	19,6	120,3
49	JBSC	63,5	144,0	115,9	175,3
50	VGBD	47,3	152,0	52,8	157,5
51	TGS	34,0	149,0	98,8	173,0
52	DUSO	28,4	124,0	78,5	158,5
53	FDFMJ	39,0	140,5	60,0	163,8
54	LEFN	14,5	99,5	47,8	144,0
55	GSES	26,9	132,0	68,4	163,3
56	ALMNA	26,9	132,0	63,5	146,5
57	APPL	30,3	142,0	51,2	146,5

MAE: momento atual do estudo, Kg: quilograma, cm: centímetros.

ANEXO 14. Classificação de obesidade, CC e distribuição de gordura.

Classificação de obesidade							
Número	Iniciais	Admissão	MAE	CC (cm)	%GCT	TAV (cm ³)	TAS (cm ³)
1	MMT	2	3	133,0	50,9	ND	ND
2	HLRLC	2	2	90,0	42,8	211,84 ± 6,4	426,64 ± 6,5
3	MVRG	0	0	78,0	34,8	104,30 ± 4,7	177,17 ± 3,8
4	JCAR	2	0	78,0	29,1	36,51 ± 2,4	132,81 ± 4,8
5	DWSG	1	1	107,5	37,6	258,91 ± 9,3	433,98 ± 9,8
6	WLGF	1	1	100,5	36,8	58,10 ± 3,6	293,42 ± 7,5
7	TSG	1	2	111,5	46,2	256,83 ± 8,3	677,86 ± 12,9
8	CGML	0	0	89,0	40,9	147,23 ± 5,6	672,47 ± 8,9
9	HLA	2	3	76,0	45,7	112,53 ± 4,4	259,18 ± 4,3
10	IMS	2	2	110,0	48,7	408,43 ± 12,3	693,79 ± 14,4
11	CAC	2	3	120,5	42,5	602,98 ± 22,1	649,46 ± 16,4
12	BMR	0	1	101,0	50,8	229,79 ± 8,5	603,68 ± 11,8
13	WMF	1	2	111,0	ND	401,70 ± 14,8	843,97 ± 21,5
14	JJGO	0	1	95,0	53,5	196,38 ± 6,4	889,59 ± 13,7
15	LFM	1	3	108,0	57,1	196,19 ± 11,9	949,84 ± 17,2
16	RCM	0	0	80,0	32,9	158,37 ± 8,2	196,03 ± 6,0
17	SEO	0	2	86,0	44,0	127,69 ± 8,9	338,36 ± 10,7
18	EFS	2	3	123,0	49,9	366,97 ± 13,4	691,63 ± 18,3
19	HPR	0	3	119,5	ND	258,69 ± 12,0	951,91 ± 17,3
20	DMPA	0	0	66,5	35,7	21,21 ± 1,3	126,37 ± 3,3
21	RSO	1	2	105,0	44,3	304,02 ± 10,7	746,25 ± 14,9
22	TSS	2	2	110,5	49,2	103,57 ± 5,0	754,93 ± 11,1
23	ICC	1	1	97,0	35,4	285,07 ± 10,9	326,19 ± 8,1
24	HS	0	3	127,0	ND	313,27 ± 15,2	970,11 ± 18,6
25	AAP	2	3	119,0	54,8	285,61 ± 13,3	957,24 ± 17,7
26	ACON	0	0	62,5	31,5	50,34 ± 2,5	95,00 ± 3,3
27	PLMP	3	3	98,2	52,8	189,08 ± 7,8	548,29 ± 9,0
28	RLS	0	1	105,0	38,4	338,37 ± 12,8	469,81 ± 10,8
29	IRS	0	1	92,0	36,4	123,41 ± 5,2	360,43 ± 6,4
30	GOA	0	2	95,0	46,1	360,14 ± 11,9	594,45 ± 9,8
31	GFM	0	2	79,0	39,3	197,34 ± 5,5	444,00 ± 6,1
32	HLNB	1	0	86,0	37,3	166,97 ± 7,2	219,52 ± 6,3
33	PHMM	1	3	114,5	46,0	234,67 ± 11,2	1313,21 ± 20,7
34	AMSF	0	0	70,5	30,8	155,51 ± 4,3	232,68 ± 4,4
35	PRTS	2	3	128,0	53,3	435,58 ± 12,8	1478,08 ± 23,2
36	SPS	0	2	121,0	53,1	375,29 ± 13,8	1414,00 ± 23,1

37	ERA	1	2	107,0	54,1	ND	ND
38	LDM	1	3	110,5	51,5	515,07 ± 14,1	1063,84 ± 16,5
39	YASL	0	1	63,0	40,4	45,96 ± 3,0	191,74 ± 5,1
40	IVM	0	1	79,0	42,2	134,88 ± 4,5	517,63 ± 6,3
41	CAP	0	3	114,5	41,4	168,70 ± 8,8	1087,17 ± 17,8
42	NGM	0	1	69,5	43,6	98,46 ± 4,3	416,95 ± 5,2
43	PAODF	0	0	86,5	37,4	86,00 ± 4,0	544,41 ± 7,2
44	KCB	1	2	100,0	43,8	86,02 ± 5,5	878,49 ± 12,1
45	ESP	1	3	122,5	45,7	396,97 ± 13,7	1124,53 ± 20,5
46	JPP	1	2	104,5	46,6	231,15 ± 8,1	895,72 ± 13,5
47	IVSR	1	2	77,0	41,9	199,36 ± 5,7	498,10 ± 6,8
48	LRA	0	0	56,0	18,2	15,60 ± 1,1	73,92 ± 2,4
49	JBSC	3	3	126,0	50,2	330,99 ± 11,3	1441,29 ± 22,8
50	VGBD	1	1	87,0	43,8	138,19 ± 6,2	747,70 ± 10,0
51	TGS	0	2	111,5	36,1	391,55 ± 13,0	813,90 ± 14,4
52	DUSO	0	2	97,0	38,8	208,89 ± 10,8	347,13 ± 13,9
53	FDFMJ	0	0	87,0	ND	4221,0 ± 1358,7	334,21 ± 13,6
54	LEFN	0	1	91,0	48,7	294,35 ± 9,2	359,47 ± 6,8
55	GSES	0	2	88,5	36,0	69,22 ± 6,2	353,08 ± 10,6
56	ALMNA	0	2	90,5	ND	85,95 ± 7,3	878,37 ± 13,8
57	APPL	1	0	86,0	ND	193,63 ± 6,5	377,31 ± 6,6

MAE: momento atual do estudo, CC: circunferência da cintura, GCT: gordura corporal total, TAV: tecido adiposo visceral, TAS: tecido adiposo subcutâneo, ND: não disponível.

ANEXO 15. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com sexo, classificação Z IMC ao diagnóstico, faixa etária, uso de rhGH e outras reposições hormonais, considerando o tempo após o primeiro tratamento.

Variáveis	% Acumulada de sobrevida					p
	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	
Total	83,8 ± 4,9	61,0 ± 6,7	52,8 ± 6,9	46,5 ± 7,0	43,9 ± 7,1	-
Sexo						0,344
Masculino	88,6 ± 5,4	62,1 ± 8,3	53,1 ± 8,6	50,0 ± 8,6	50,0 ± 8,6	
Feminino	65,9 ± 10,5	60,9 ± 10,9	54,1 ± 11,6	40,6 ± 12,0	30,4 ± 12,6	
Categoria Z IMC à admissão						0,799
Eutrófico	82,0 ± 7,3	62,8 ± 9,4	54,6 ± 9,8	46,2 ± 9,9	41,1 ± 10,1	
Sobrepeso	75,0 ± 10,8	56,3 ± 12,4	49,2 ± 12,7	42,2 ± 12,7	42,2 ± 12,7	
Obeso	83,3 ± 10,8	62,5 ± 15,1	52,1 ± 15,8	52,1 ± 15,8	52,1 ± 15,8	
Faixa etária à admissão						0,422
< 8 anos	81,8 ± 8,2	46,8 ± 11,1	41,6 ± 11,0	36,4 ± 10,8	36,4 ± 10,8	
8 a 12 anos	78,6 ± 9,5	73,0 ± 10,4	66,3 ± 11,3	53,1 ± 12,4	45,5 ± 12,7	
≥ 12 anos	80,0 ± 10,3	66,0 ± 12,4	51,3 ± 13,3	51,3 ± 13,3	51,3 ± 13,3	
Uso de rhGH						0,427
Não	79,8 ± 6,4	63,7 ± 7,8	57,9 ± 8,1	48,8 ± 8,4	45,7 ± 8,4	
Sim	81,3 ± 9,8	54,2 ± 12,8	40,6 ± 12,7	40,6 ± 12,7	40,6 ± 12,7	
Reposição hormonal (exceto rhGH)						0,006
Não (2 ou menos)	80,0 ± 17,9	20,0 ± 17,9	20,0 ± 17,9	20,0 ± 17,9	20,0 ± 17,9	
Sim (mais que 2)	80,2 ± 5,6	67,5 ± 6,7	58,5 ± 7,2	51,4 ± 7,4	48,6 ± 7,5	

S(t) ± EP

p - Nível descritivo do teste de Log Rank (Mantel-Cox)

Z IMC: Z escore do IMC, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano.

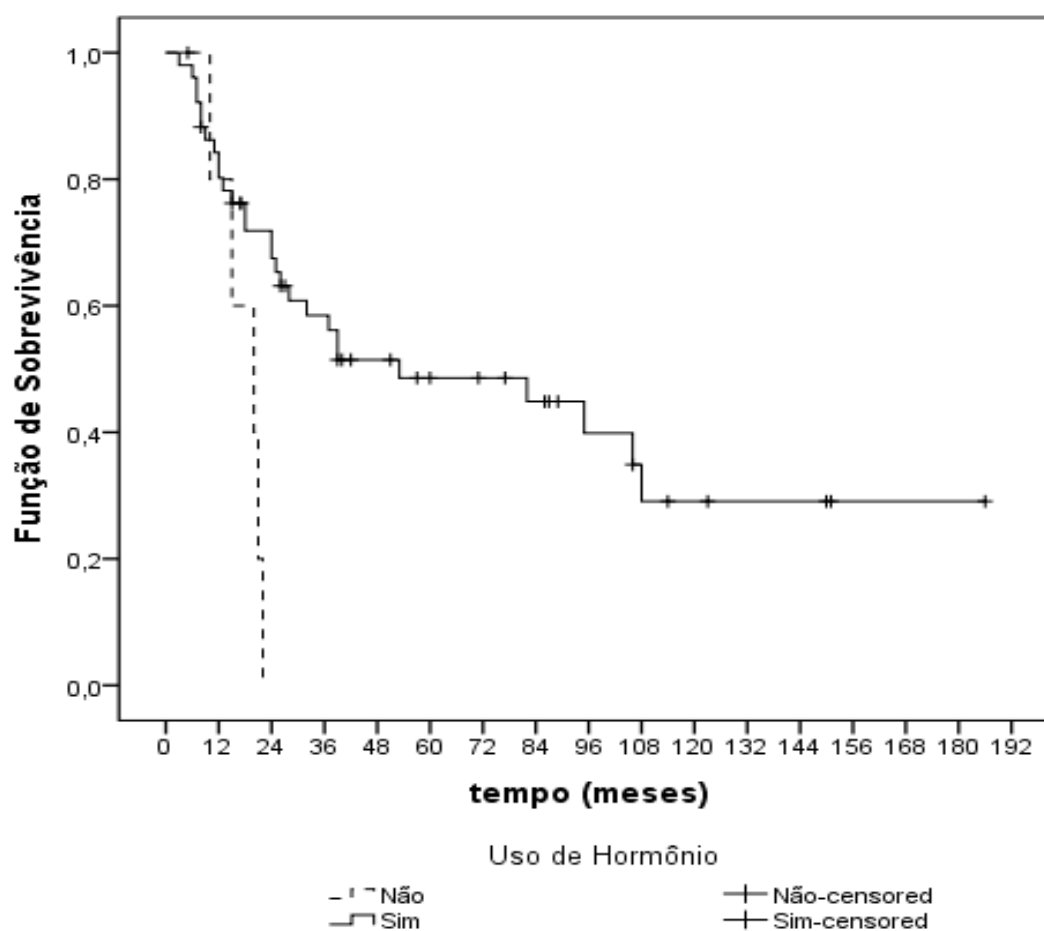
ANEXO 16. Tempo médio e mediano (meses) de piora na categoria do Z IMC, estimado a partir da função de sobrevivência de Kaplan-Meier.

	Média (IC95%)	Mediana (IC95%)
Total (meses)	77,8 (56,1-99,4)	39,0 (10,8-67,2)
Sexo		
Masculino	83,4 (57,3 - 109,4)	39,0 (0,0 - 111,3)
Feminino	53,4 (29,8 - 77,1)	37,0 (9,3 - 64,7)
Z IMC à admissão		
Eutrófico	67,6 (40,5 - 94,7)	39,0 (9,4 - 68,6)
Sobrepeso	74,2 (41,6 - 106,8)	32,0 (5,5 - 58,5)
Obeso	73,2 (35,3 - 111,0)	95,0 (18,5 - 171,5)
Faixa Etária à admissão		
< 8 anos	42,7 (28,2 - 57,1)	24,0 (14,2 - 33,8)
8 a 12 anos (exclusive)	76,4 (47,1 - 105,8)	53,0 (0,0 - 113,2)
12 anos e mais	85,9 (45,9 - 125,9)	95,0 (0,0 - 204,5)
Uso de rhGH		
Não	83,0 (57,5 - 108,5)	39,9 (0,0 - 102,6)
Sim	44,5 (27,7 - 61,3)	26,0 (13,6 - 38,4)
Reposição hormonal (exceto rhGH)		
Não (2 ou menos)	17,6 (13,2 - 22,0)	20,0 (9,3 - 30,7)
Sim (mais que 2)	84,2 (61,1 - 107,3)	53,0 (0,0 - 111,6)

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

Z IMC: Z escore do IMC, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano.

ANEXO 17. Função de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o uso de hormônio (exceto rhGH).



Não (2 ou menos hormônios)= 17,6 meses vs. Sim (mais que 2 hormônios)= 84,2 meses

ANEXO 18. Resultados do modelo de regressão de Cox simples (univariado) para Z IMC segundo tratamento e Z estatura.

Variáveis	Razão de Riscos (IC95%)	p
Número de cirurgias	0,72 (0,49 - 1,05)	0,086
Tratamento com RT	0,56 (0,29 - 1,07)	0,081
Número de α -interferon	0,61 (0,35 - 1,07)	0,082
Número de bleomicina	0,03 (0,00 - 4,08)	0,166
Z estatura (DP)	1,05 (0,76 - 1,46)	0,755

RT: radioterapia, Z estatura: Z escore da estatura, DP: desvio-padrão.

ANEXO 19. Valores de glicemia, insulina e IGF-1.

Número	Iniciais	Glicose	Insulina	IGF-1
1	MMT	89	27,4	88,9
2	HLRLC	80	12,1	39,2
3	MVRG	79	2,2	4,6
4	JCAR	83	ND	93,1
5	DWSG	79	23,4	<3,0
6	WLGF	87	13,3	163,7
7	TSG	82	23,7	28,0
8	CGML	87	14,7	228,0
9	HLA	82	19,7	74,1
10	IMS	80	77,0	97,2
11	CAC	82	13,4	101,4
12	BMR	73	23,5	38,9
13	WMF	87	20,1	201,3
14	JJGO	62	3,6	23,1
15	LFM	63	17,5	167,3
16	RCM	89	7,0	25,5
17	SEO	83	25,8	411,3
18	EFS	76	43,9	130,9
19	HPR	76	22,3	404,1
20	DMPA	75	2,3	57,6
21	RSO	83	8,6	76,4
22	TSS	66	11,5	103,1
23	ICC	76	10,2	142,0
24	HS	85	12,3	21,7
25	AAP	71	65,3	32,0
26	ACON	79	1,8	4,6
27	PLMP	76	11,6	201,5
28	RLS	77	8,9	36,4
29	IRS	80	33,1	620,0
30	GOA	82	32,7	52,5
31	GFM	82	17,8	92,2
32	HLNB	69	6,1	46,3
33	PHMM	78	15,3	457,0
34	AMSF	81	6,6	251,2
35	PRTS	82	11,5	98,5
36	SPS	69	30,4	71,1

37	ERA	77	15,4	42,5
38	LDM	73	47,3	84,0
39	YASL	72	2,2	17,5
40	IVM	44	24,9	75,5
41	CAP	82	18,8	39,3
42	NGM	74	4,4	130,0
43	PAODF	61	1,6	ND
44	KCB	86	24,8	ND
45	ESP	69	51,4	30,3
46	JPP	90	13,3	254,0
47	IVSR	85	18,2	73,0
48	LRA	77	7,6	128,7
49	JBSC	77	25,6	ND
50	VGBD	78	51,7	85,4
51	TGS	91	22,7	ND
52	DUSO	76	11,3	ND
53	FDFMJ	83	7,7	41,1
54	LEFN	71	15,6	421,8
55	GSES	89	12,0	20,6
56	ALMNA	98	21,2	ND
57	APPL	82	ND	ND

IGF-1: fator semelhante à insulina-1, ND: não disponível

ANEXO 20. Lipidograma e valores de pressão arterial sistólica e diastólica.

Número	Iniciais	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	média PAS	média PAD
1	MMT	158	38	79	157,0*	85,0
2	HLRLC	130	10	93	105,0	68,0
3	MVRG	315	84	146	87,0	47,0
4	JCAR	145	40	53	90,0	50,0
5	DWSG	221	36	142	130,0	110,0
6	WLGF	156	45	70	110,0	80,0
7	TSG	201	33	232	110,0*	60,0
8	CGML	128	27	89	100,0	70,0
9	HLA	182	21	353	114,0	81,0
10	IMS	221	36	214	110,0	70,0
11	CAC	209	29	235	120,0*	80,0
12	BMR	176	53	196	120,0	90,0
13	WMF	264	50	309	120,0	90,0
14	JJGO	154	63	64	110,0	70,0
15	LFM	208	44	106	123,0	86,0
16	RCM	176	22	205	90,0	60,0
17	SEO	130	48	73	90,0	70,0
18	EFS	202	41	143	100,0	70,0
19	HPR	147	62	76	100,0	70,0
20	DMPA	184	48	126	100,0	70,0
21	RSO	205	52	104	125,0	90,0
22	TSS	181	36	228	110,0	60,0
23	ICC	181	44	97	110,0	80,0
24	HS	229	31	204	120,0	80,0
25	AAP	242	46	228	100,0	80,0
26	ACON	148	48	78	80,0	60,0
27	PLMP	198	42	109	90,0	60,0
28	RLS	155	40	140	100,0	70,0
29	IRS	167	48	163	80,0	50,0
30	GOA	169	27	260	90,0	70,0
31	GFM	144	49	115	85,0	65,0
32	HLNB	166	47	76	93,3	66,6
33	PHMM	154	35	161	106,6	83,3
34	AMSF	127	47	70	80,0	60,0
35	PRTS	190	42	102	120,0	85,0
36	SPS	159	41	146	110,0	83,3

37	ERA	197	32	256	100,0	76,6
38	LDM	152	38	144	106,6	86,6
39	YASL	152	47	88	90,0	66,6
40	IVM	249	37	357	80,0	60,0
41	CAP	66	27	63	100,0	80,0
42	NGM	208	58	120	80,0	60,0
43	PAODF	132	51	32	110,0	80,0
44	KCB	165	47	93	126,6	90,0
45	ESP	188	23	253	93,3	60,0
46	JPP	162	43	89	113,3	73,3
47	IVSR	234	52	219	90,0	60,0
48	LRA	208	45	111	80,0	50,0
49	JBSC	167	36	123	110,0	80,0
50	VGBD	143	29	153	93,3	70,0
51	TGS	199	14	428	132,0	74,0
52	DUSO	269	52	168	105,0	75,0
53	FDFMJ	145	33	145	83,3	60,0
54	LEFN	190	37	79	80,0	56,6
55	GSES	113	40	63	80,0	60,0
56	ALMNA	251	25	261	80,0	60,0
57	APPL	250	45	174	120,0	60,0

CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baixa densidade, TG: triglicérides, mg/dL: miligrama por decilitro, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica. *Uso de anti-hipertensivo.

ANEXO 21. Correlação de Pearson entre Z IMC, idade no MAE, variáveis de tratamento, reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão.

	Correlação de Pearson		N
	r	p	
Idade no MAE	0,069	0,609	57
Número de cirurgias	0,125	0,355	57
Tratamento com RT	0,014	0,916	57
Número de α -interferon	-0,136	0,313	57
Número de bleomicina	0,015	0,913	57
Reposição hormonal	0,006	0,965	57
Z IMC à admissão	0,365*	0,005	57

Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, MAE: momento atual do estudo, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, RT: radioterapia.

ANEXO 22. Medidas-resumo de Z IMC por sexo, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	N	p
Sexo						0,423
Feminino	2,4	1,7	-1,7	7,1	22	
Masculino	2,0	1,7	-2,0	4,3	35	
Grupo GH						0,091 ^b
DGH + crescimento sem GH	2,7	1,2	0,3	4,3	26	
DGH + rhGH no MAE	1,9	2,3	-1,7	7,1	14	
DGH + rhGH prévio	1,2	1,6	-1,4	3,1	8	
DGH - programação de rhGH	1,5	1,7	-2,0	2,9	7	
Categoria Z IMC à admissão						0,016 ^b
Eutrófico	1,5 ^B	1,9	-2,0	7,1	28	
Sobrepeso	2,4	1,2	0,3	4,7	17	
Obeso	3,2 ^A	1,2	0,4	4,2	10	
Obeso grave	3,5 ^A	0,1	3,4	3,6	2	

p- nível descritivo do teste t de Student ou da ANOVA (b).

A e B apresentam médias distintas, segundo comparações múltiplas de Duncan.

Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, GH: hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo.

ANEXO 23. Medidas-resumo da circunferência da cintura (CC) de acordo com tempo de doença, idade à admissão, variáveis relacionadas ao tratamento e reposição hormonal (exceto rhGH).

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	N	p
Tempo de doença (meses)¹							0,555
Alterado	92,47	48,96	7,00	188,00	96,00	36	
Normal	83,57	43,41	14,00	170,00	86,50	14	
Idade à admissão (anos)							0,037
Alterado	11,03	4,07	5,00	23,00	10,54	36	
Normal	8,32	3,87	1,92	13,67	8,96	14	
Número de cirurgias							0,151 ^a
Alterado	1,39	0,90	0	4,00	1,00	36	
Normal	1,00	0,88	0	3,00	1,00	14	
Tratamento com RT							0,929 ^a
Alterado	0,67	0,53	0	2,00	1,00	36	
Normal	0,64	0,50	0	1,00	1,00	14	
Número de α-interferon							0,981 ^a
Alterado	0,61	0,77	0	3,00	0	36	
Normal	0,64	0,84	0	2,00	0	14	
Número de bleomicina							0,270 ^a
Alterado	0,08	0,28	0	1,00	0	36	
Normal	0	0	0	0	0	14	
Reposição hormonal							0,778 ^a
Alterado	3,17	1,16	0	4,00	3,50	36	
Normal	3,14	1,10	0	4,00	3,00	14	

p – Nível descritivo do teste t de Student ou de Mann-Whitney^(a).

¹ Tempo entre data de admissão e coleta.

CC: circunferência da cintura, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, RT: radioterapia.

ANEXO 24. Distribuição da circunferência da cintura (CC) nos pacientes de acordo sexo, faixa etária à admissão, reposição hormonal (exceto rhGH), Z IMC à admissão e no MAE.

Circunferência da Cintura	Sexo										p
	Masculino				Feminino				Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Total	33	100	17	100	50	100	0,099 ^a				
Alterado	21	63,6	15	88,2	36	72					
Sem alteração	12	36,4	2	11,8	14	28					
Faixa Etária - admissão											
	< 8 anos		8 a 12 anos		12 anos e +		Total		p		
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Total	16	100	18	100	16	100	50	100	0,531 ^a		
Alterado	10	62,5	13	72,2	13	81,3	36	72			
Sem alteração	6	37,5	5	27,8	3	18,8	14	28			
Hormônio											
	Uso		Não uso				Total		p		
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Total	47	100	3	100	50	100	0,550 ^a				
Alterado	33	70,2	3	100	36	72					
Sem alteração	14	29,8	0	0	14	28					
Z IMC – admissão											
	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso/Obeso grave		Total		p		
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Total	23	100	16	100	11	100	50	100	0,003 ^a		
Alterado	11	47,8	15	93,8	10	90,9	36	72			
Sem alteração	12	52,2	1	6,3	1	9,1	14	28			
Z IMC – MAE											
	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		Obeso grave		Total		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Total	11	100	10	100	16	100	13	100	50	100	<0,001 ^a
Alterado	1	9,1	7	70,0	15	93,8	13	100,0	36	72	
Sem alteração	10	90,9	3	30,0	1	6,3	0	0	14	28	

p – Nível descritivo do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher^(a)

CC: circunferência da cintura, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, MAE: momento atual do estudo.

ANEXO 25. Distribuição da CC, segundo grupo GH.

Circunferência de Cintura	Grupo GH									
	DGH + crescimento sem GH		DGH + rhGH no MAE		DGH + rhGH prévio		DGH em programação de rhGH		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	24	100,0	12	100,0	8	100,0	4	100,0	48	100,0
Alterado	22	91,7	6	50,0	4	50,0	2	50,0	34	70,8
Normal	2	8,3	6	50,0	4	50,0	2	50,0	14	29,2

p – Nível descritivo do teste exato de Fisher(a)

CC: circunferência da cintura, GH: hormônio do crescimento, DGH: deficiência de GH; MAE: momento atual do estudo; rhGH: GH recombinante humano.

ANEXO 26. Correlação de Pearson entre %GCT e idade no MAE, variáveis de tratamento, reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão.

	Correlação de Pearson		N
	R	p	
Idade no MAE	0,078	0,581	52
Número de cirurgias	0,044	0,757	52
Tratamento com RT	-0,078	0,585	52
Quantidade de α -interferon	-0,073	0,607	52
Quantidade de bleomicina	-0,046	0,743	52
Reposição hormonal	0,035	0,805	52
Z IMC à admissão	0,377*	0,006	52

GCT: gordura corporal total, MAE: momento atual do estudo, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, RT: radioterapia.

ANEXO 27. Medidas-resumo de %GCT por sexo, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	N	p
Sexo						0,097
Feminino	45,1	8,8	18,2	57,1	20	
Masculino	41,4	6,8	29,1	53,3	32	
Grupo GH						0,057 ^b
DGH + crescimento sem GH	45,2	6,3	35,4	54,8	24	
DGH + rhGH no MAE	38,4	9,9	18,2	57,1	14	
DGH + rhGH prévio	44,5	7,3	34,8	53,5	7	
DGH + programação de rhGH	41,0	5,0	31,5	46,1	6	
Categoria Z IMC à admissão						0,012 ^b
Eutrófico	39,5 ^B	7,7	18,2	53,5	25	
Sobrepeso	44,5	6,3	35,4	57,1	15	
Obeso	46,7 ^A	7,4	29,1	54,8	10	
Obeso grave	51,5 ^A	1,8	50,2	52,8	2	

p - nível descritivo do teste t de Student ou da ANOVA (b).

A e B apresentam médias distintas, segundo comparações múltiplas de Duncan.

GCT: gordura corporal total, GH: hormônio de crescimento, Z IMC: Z score do índice de massa corpórea, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo.

ANEXO 28. Correlação de Pearson entre TAV (cm³), idade no MAE, variáveis de tratamento, reposição hormonal (exceto rhGH) e Z IMC à admissão.

	Correlação de Pearson		N
	R	p	
Idade no MAE	0,574*	<0,001	54
Número de cirurgias	0,185	0,180	54
Tratamento com RT	0,049	0,725	54
Quantidade de α -interferon	0,087	0,530	54
Quantidade de bleomicina	0,186	0,177	54
Reposição hormonal	-0,027	0,844	54
Z IMC à admissão	0,246	0,073	54

TAV: tecido adiposo visceral, MAE: momento atual do estudo, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, RT: radioterapia.

ANEXO 29. Medidas-resumo de TAV (cm³) por sexo, grupo GH e categoria do Z IMC à admissão.

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	N	p
Sexo						0,174
Feminino	187,1	110,6	15,6	408,4	21	
Masculino	237,4	141,7	21,2	603,0	33	
Grupo GH						0,001 ^b
DGH + crescimento sem GH	286,1 ^A	135,5	21,2	603,0	24	
DGH + rhGH no MAE	128,2 ^B	74,1	15,6	258,7	14	
DGH + rhGH prévio	213,6	92,5	104,3	375,3	7	
DGH + programação de rhGH	139,3 ^B	110,7	46,0	360,1	7	
Categoria Z IMC à admissão						0,112 ^b
Eutrófico	176,2	111,0	15,6	391,6	27	
Sobrepeso	245,2	118,6	58,1	515,1	16	
Obeso	284,9	185,6	36,5	603,0	9	
Obeso grave	260,0	100,3	189,1	331,0	2	

p- nível descritivo do teste t de Student ou da ANOVA (^b).

A e B apresentam médias distintas, segundo comparações múltiplas de Duncan.

TAV: tecido adiposo visceral, cm: centímetro, GH: hormônio de crescimento, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, DGH: deficiência do hormônio de crescimento, MAE: momento atual do estudo, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano.

ANEXO 30. Presença de síndrome metabólica (SM) e componentes de SM.

Número	Iniciais	Sexo	Presente	Componentes
1	MMT	M	sim	PA, HDL-c, CC
2	HLRLC	M	sim	IMC, HDL-c, CC
3	MVRG	M	não	-
4	JCAR	M	não	-
5	DWSG	M	não	-
6	WLGF	M	não	-
7	TSG	M	sim	PA, TG, HDL-c, CC
8	CGML	M	não	-
9	HLA	M	NA	-
10	IMS	F	sim	TG, HDL-c, CC
11	CAC	M	sim	PA, TG, HDL-c, CC
12	BMR	F	sim	PA, TG, CC
13	WMF	M	sim	PA, TG, CC
14	JJGO	F	não	-
15	LFM	F	sim	IMC, PA, CC
16	RCM	M	não	-
17	SEO	F	não	-
18	EFS	M	não	-
19	HPR	F	NA	-
20	DMPA	M	não	-
21	RSO	M	não	-
22	TSS	F	sim	TG, HDL-c, CC
23	ICC	M	não	-
24	HS	M	sim	TG, HDL-c, CC
25	AAP	F	sim	TG, CC, IMC
26	ACON	M	não	-
27	PLMP	M	sim	PA, TG, HDL-c, CC
28	RLS	M	não	-
29	IRS	F	não	-
30	GOA	M	sim	PA, TG, HDL-c, CC
31	GFM	F	NA	-
32	HLNB	M	não	-
33	PHMM	M	sim	PA, TG, HDL-c, CC
34	AMSF	M	não	-
35	PRTS	M	não	-
36	SPS	F	não	-

37	ERA	F	sim	TG, HDL-c, CC, IMC
38	LDM	M	sim	HDL-c, CC, IMC
39	YASL	F	NA	-
40	IVM	F	sim	TG, HDL-c, IMC
41	CAP	M	não	-
42	NGM	F	NA	-
43	PAODF	M	não	-
44	KCB	F	sim	PA, HDL-c, IMC
45	ESP	F	sim	TG, HDL-c, CC
46	JPP	F	não	-
47	IVSR	M	NA	-
48	LRA	F	NA	-
49	JBSC	M	não	-
50	VGBD	F	não	-
51	TGS	M	sim	PA, TG, HDL-c, IMC
52	DUSO	M	não	-
53	FDFMJ	M	não	-
54	LEFN	M	não	-
55	GSES	M	não	-
56	ALMNA	F	sim	TG, HDL-c, CC
57	APPL	F	sim	TG, HDL-c, CC

SM: síndrome metabólica, M: masculino, F: feminino, PA: pressão arterial, HDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol, CC: circunferência da cintura, IMC: índice de massa corporal, TG: triglicérides.

ANEXO 31. Medidas-resumo da presença de síndrome metabólica (SM) de acordo com tempo de doença, idade à admissão, variáveis relacionadas ao tratamento e reposição hormonal (exceto rhGH).

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	N	p
Tempo de doença (meses)¹						0,190
Não	97,79	48,31	7,00	188,00	28	
Sim	80,05	44,89	14,00	154,00	22	
Idade à admissão (anos)						0,062
Não	9,30	3,73	1,92	16,17	28	
Sim	11,51	4,44	5,00	23,00	22	
Número de cirurgias						0,640 ^a
Não	1,36	1,06	0	4,00	28	
Sim	1,18	0,66	0	3,00	22	
Tratamento com RT						0,136 ^a
Não	0,57	0,57	0	2,00	28	
Sim	0,77	0,43	0	1,00	22	
Número de α-interferon						0,200 ^a
Não	0,75	0,84	0	3,00	28	
Sim	0,45	0,67	0	2,00	22	
Número de bleomicina						0,117 ^a
Não	0,11	0,31	0	1,00	28	
Sim	0	0	0	0	22	
Reposição hormonal						0,701 ^a
Não	3,21	1,10	0	4,00	28	
Sim	3,09	1,19	0	4,00	22	

p – Nível descritivo do teste t de Student ou de Mann-Whitney (^a)

¹ Tempo entre data de admissão e coleta.

SM: síndrome metabólica, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, RT: radioterapia.

ANEXO 32. Distribuição da síndrome metabólica (SM) nos pacientes de acordo sexo, faixa etária à admissão, reposição hormonal (exceto rhGH), Z IMC à admissão e no MAE.

Síndrome Metabólica	Sexo								P
	Masculino		Feminino		Total				
	N	%	N	%	N	%			
Total	33	100	17	100	50	100		0,034	
Alterado	11	33,3	11	64,7	22	44			
Sem alteração	22	66,7	6	35,3	28	56			

	Faixa Etária - admissão						P		
	< 8 anos		8 a 12 anos		12 anos e +			Total	
	N	%	N	%	N	%		N	%
Total	16	100	18	100	16	100	50	100	0,775
Alterado	6	37,5	8	44,4	8	50	22	44	
Sem alteração	10	62,5	10	55,6	8	50	28	56	

	Hormônio				P		
	Uso		Não uso			Total	
	N	%	N	%		N	%
Total	47	100	3	100	50	100	0,576 ^a
Alterado	20	42,6	2	66,7	22	44	
Sem alteração	27	57,4	1	33,3	28	56	

	Z IMC - admissão						P		
	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso/Obeso grave			Total	
	N	%	N	%	N	%		N	%
Total	23	100	16	100	11	100	50	100	0,058
Alterado	6	26,1	9	56,3	7	63,6	22	44	
Sem alteração	17	73,9	7	43,8	4	36,4	28	56	

	Z IMC - MAE										P
	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		Obeso grave		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Total	11	100	10	100	16	100	13	100	50	100	0,003 ^a
Alterado	1	9,1	2	20	10	62,5	9	69,2	22	44	
Sem alteração	10	90,9	8	80	6	37,5	4	30,8	28	56	

p – Nível descritivo do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher (^a)

SM: síndrome metabólica, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, Z IMC: Z escore do índice de massa corpórea, MAE: momento atual do estudo.

ANEXO 33. Presença de síndrome metabólica de acordo com grupo GH

Síndrome Metabólica	Grupo GH										p
	DGH + crescimento sem GH		DGH + rhGH no MAE		DGH + rhGH prévio		DGH em programação de rhGH		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	24	100,0	12	100,0	8	100,0	4	100,0	48	100,0	0,003
Sim	15	62,5	3	25,0	0	0,0	3	75,0	21	43,8	
Não	9	37,5	9	75,0	8	100,0	1	25,0	27	56,3	

p – Nível descritivo do teste exato de Fisher ^(a)

GH: hormônio de crescimento, DGH: deficiência de hormônio de crescimento, rhGH: hormônio de crescimento recombinante humano, MAE: momento atual do estudo.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acuna-Goycolea C, Van Den Pol AN. Peptide YY (3-36) inhibits both anorexigenic proopiomelanocortin and orexigenic neuropeptide Y neurons: implications for hypothalamic regulation of energy homeostasis. *J Neurosci*. 2005;25(45):10510-9.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP - defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). *Diabetes*. 2003;52(5):1210-4.

Alli S, Isik S, Rutka JT. Microsurgical removal of craniopharyngioma: endoscopic and transcranial techniques for complication avoidance. *J Neurooncol*. 2016;130(2):299-307. Epub 2016 May 19.

Bao Y, Pan J, Qi ST, Lu YT, Peng JX. Origin of craniopharyngiomas: implications for growth pattern, clinical characteristics, and outcomes of tumor recurrence. *J Neurosurg*. 2016a Jul;125(1):24-32. doi: 10.3171/2015.6.JNS141883. Epub 2015 Dec 11.

Bao Y, Qiu B, Qi S, Pan J, Lu Y, Peng J. Influence of previous treatments on repeat surgery for recurrent craniopharyngiomas in children. *Childs Nerv Syst*. 2016b Mar;32(3):485-91. doi: 10.1007/s00381-015-3003-0. Epub 2016 Jan 12.

Bomer I, Saure C, Caminiti C, Ramos JG, Zuccaro G, Brea M, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1305–1312.

Bordallo MA, Ferreira RM, Bulzico DA. Therapeutic update on the treatment of craniopharyngiomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):520-7.

Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert JM, Barsamian C, et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2239-46. doi: 10.1210/jc.2012-4184. Epub 2013 Mar 26.

Brown IH, Lee TJ, Eden OB, Bullimore JA, Savage DC. Growth and endocrine function after treatment for medulloblastoma. *Arch Dis Child.* 1983;58(9):722-727.

Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, Di Rocco C. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(8-9):747-57. Epub 2005 Jul 2.

Campanini ML, Colli LM, Paixao BM, Cabral TP, Amaral FC, Machado HR, et al. CTNNB1 gene mutations, pituitary transcription factors, and MicroRNA expression involvement in the pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Horm Cancer.* 2010;1(4):187-96. doi: 10.1007/s12672-010-0041-7.

Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005;21:719-724.

Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, et al. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):E12. doi: 10.3171/2010.1.FOCUS09310.

Centers for Disease Control and Prevention [homepage na Internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics; c2000-2005 [atualizada 2009 Ago 4; citado 2016 Dez 6]. 2000 CDC Growth Charts: United States; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>

Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509. Epub 2008 Sep 9.

Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. American Norditropin Study Group. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2089-98. doi: 10.1210/jc.2009-2139. Epub 2010 Mar 5.

Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni AV, Hamilton J. Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975-2011. *Neuro Oncol.* 2013a;15(6):767-74. doi: 10.1093/neuonc/not026. Epub 2013 Mar 13.

Cohen M, Syme C, McCrindle BW, Hamilton J. Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *Eur J Endocrinol.* 2013b;168(6):845-52. doi: 10.1530/EJE-12-1082. Print 2013 Jun.

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-7.

Daubenbüchel AM, Müller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. *J Clin Med.* 2015;4(3):389-413. doi: 10.3390/jcm4030389.

Delemarre EM, Felius B, Delemarre-van de Waal HA. Inducing puberty. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 Suppl 1:S9-15. doi: 10.1530/EJE-08-0314. Epub 2008 Sep 16.

De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child*. 1996a;75:108-114.

De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996b;81(7):2734-7.

De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R, Watkins KE, Hayward RD. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg*. 1996c;85(1):73-81.

Di Battista E, Naselli A, Queirolo S, Gallarotti F, Garré ML, Milanaccio C, et al. Endocrine and growth features in childhood craniopharyngioma: a mono-institutional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19 Suppl 1:431-7.

Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(2):69-84. doi: 10.1159/000336333. Epub 2012 Mar 16.

Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3 to 8 year old children: anthropometry, BIA and DXA. *Obesity Res*. 2004;12(10):1633-40.

Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(1):30-48. doi: 10.3171/2009.7.PEDS09215.

Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinou C, et al. Childhood Craniopharyngioma: Hypothalamus-Sparing Surgery Decreases the Risk of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2376-2382.

Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013;16(1):46-55. doi: 10.1007/s11102-012-0428-2.

Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(1-2):19-26. doi: 10.1515/jpem-2014-0419.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.

Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Devaney KO, Strojan P, Suárez C, et al. Craniopharyngioma: a pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck.* 2012;34(7):1036-44. doi: 10.1002/hed.21771.

Ferrau F, Spagnolo F, Cotta OR, Cannavò L, Alibrandi A, Russo GT, et al. Visceral adiposity index as an indicator of cardiometabolic risk in patients treated for craniopharyngioma. *Endocrine.* 2016 Dec 16. [Epub ahead of print].

Fox CS, Liu Y, White CC, Feitosa M, Smith AV, Heard-Costa N, et al. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002695. doi: 10.1371/journal.pgen.1002695. Epub 2012 May 10.

Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):308-17.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.

Gali Ramamoorthy T, Begum G, Harno E, White A. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control. *Front Neurosci.* 2015;9:126. doi: 10.3389/fnins.2015.00126. eCollection 2015.

García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):481-90.

Gautier A, Godbout A, Grosheny C, Tejedor I, Coudert M, Courtillot C, et al. Craniopharyngioma Study Group. Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1258-67. doi: 10.1210/jc.2011-2817. Epub 2012 Feb 8.

Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(3):649-63.

Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5435-40.

Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):208-15. Epub 2006 May 23.

Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei MA, Brynes AE, Bloom SR, et al. Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2681-90.

Goodpaster BH. Measuring body fat distribution and content in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(5):481-7.

Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1442-5. Epub 2007 Feb 6.

Greenfield BJ, Okcu MF, Baxter PA, Chintagumpala M, Teh BS, Dauser RC, et al. Long-term disease control and toxicity outcomes following surgery and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in pediatric craniopharyngioma. *Radiother Oncol.* 2015;114(2):224-9. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.035.

Grundy R, Leiper A, Stanhope R, Chessells J. Survival and endocrine outcome after testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1997; 76(3):190-196.

Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L, Villalba Castaño C, Martos Moreno GA, Argente J. Endocrinological outcome in children and adolescents survivors of central nervous system tumours after a 5 year follow-up]. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(6):357-64. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.039. Epub 2013 Oct 6.

Hage M, Lombès M, Chanson P. Craniopharyngiomas: progress in pathogenesis and therapeutics. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014;75:S46-54. doi: 10.1016/S0003-4266(14)70026-5.

Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *J Pediatr Endocr Met.* 2015;28(5-6):503–513.

Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5227-31.

Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, Bakker PJ, Fliers E, Smilde TJ, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer.* 2000;88(9):2116-21.

Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg.* 1992;76:47-52.

Hoffmann A, Warmth-Metz M, Gebhardt U, Pietsch T, Pohl F, Kortmann RD, et al. Childhood craniopharyngioma - changes of treatment strategies in the trials KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007. *Klin Padiatr.* 2014;226(3):161-8. doi: 10.1055/s-0034-1368785. Epub 2014 May 12.

Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):853-62. doi: 10.1530/EJE-15-0709. Epub 2015 Sep 21.

Holmer H, Ekman B, Björk J, Nordstöm CH, Popovic V, Siversson A, et al. Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):671-9. doi: 10.1530/EJE-09-0449. Epub 2009 Aug 10.

Holmer H, Pozarek G, Wirfält E, Popovic V, Ekman B, Björk J, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5395-402. doi: 10.1210/jc.2010-0993. Epub 2010 Sep 8.

Iannalfi A, Fragkandrea I, Brock J, Saran F. Radiotherapy in Craniopharyngiomas. *Clinical Oncology.* 25 (2013) 654e667.

Ierardi DF, Fernandes MJ, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, et al. Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(9):1041-6. Epub 2007 Jun 26.

Iughetti L, Bruzzi P. Obesity and craniopharyngioma. *Ital J Pediatr.* 2011;16:37-38. doi: 10.1186/1824-7288-37-38.

Iughetti L, Bruzzi P. Obesity and craniopharyngioma. *Ital J Pediatr.* 2011 Aug 16;37:38. doi: 10.1186/1824-7288-37-38.

Iwayama H, Kamijo T, Ueda N. Hyperinsulinemia may promote growth without GH in children after resection of suprasellar brain tumors. *Endocrine*. 2011;40(1):130-3. doi: 10.1007/s12020-011-9493-y. Epub 2011 Jun 3.

Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816-21. Epub 2007 Jul 24.

Jones KL. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diabetes*. 2006;7(6):311-21.

Kalina MA, Skala-Zamorowska E, Kalina-Faska B, Malecka-Tendera E, Mandera M. Practical approach to childhood craniopharyngioma: a role of an endocrinologist and a general paediatrician. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(9):1053-60. doi: 10.1007/s00381-009-0931-6. Epub 2009 Jun 17.

Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006;27(4):371-97. Epub 2006 Mar 16.

Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group

on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710-38. Epub 2006 Nov 27.

Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy x-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009; 4:7038-45.

Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA, et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):557-67.

Khan MJ, Humayun KN, Donaldson M, Ahmed SF, Shaikh MG. Longitudinal changes in body mass index in children with craniopharyngioma. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(6):372-9. doi: 10.1159/000368798. Epub 2014 Oct 30.

Kim RJ, Shah R, Tershakovec AM, Zemel BS, Sutton LN, Grimberg A, et al. Energy expenditure in obesity associated with craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(7):913–917. Published online 2010 Jan 27. doi: 10.1007/s00381-009-1078-1.

Klimo P Jr, Venable GT, Boop FA, Merchant TE. Recurrent craniopharyngioma after conformal radiation in children and the burden of treatment. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15(5):499-505. doi: 10.3171/2014.10.PEDS14384. Epub 2015 Feb 20.

Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(2):336-41.

Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4110-4116.

Kvist H, Chowdhury B, Sjöström L, Tylen U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *Int J Obes.* 1988;12(3):249-66.

Larkin SJ, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of craniopharyngiomas. *Pituitary.* 2013;16(1):9-17. doi: 10.1007/s11102-012-0418-4.

Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A. International Society Of Neuropathology--Haarlem. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35. doi: 10.1111/bpa.12171. Epub 2014 Sep 10.

Lubuulwa J, Lei T. Pathological and Topographical Classification of Craniopharyngiomas: A Literature Review. *J Neurol Surg Rep.* 2016;77(3):e121-7. doi: 10.1055/s-0036-1588060.

Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):611-6.

Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:60. doi: 10.3389/fendo.2011.00060. eCollection 2011.

Lyen KR e Grant DB. Endocrine function, morbidity, and mortality after surgery for craniopharyngioma. *Arch Dis Child.* 1982;57(11):837-841. PMID: PMC1628033.

Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):20. doi: 10.1186/1758-5996-1-20.

Martinez-Barbera JP. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Biology of human craniopharyngioma: lessons from mouse models. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T161-72. doi: 10.1530/JOE-15-0145. Epub 2015 Apr 29.

Martinez-Barbera JP, Andoniadou CL. Concise Review: Paracrine Role of Stem Cells in Pituitary Tumors: A Focus on Adamantinomatous Craniopharyngioma. *Stem Cells*. 2016;34:268–276.

Matson DD. Craniopharyngioma. *Clin Neurosurg*. 1964;10:116-29.

Matthews, DR; Hosker JP; Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598-602.

Meijneke RW, Schouten-van Meeteren AY, de Boer NY, van Zundert S, van Trotsenburg PA, Stoelinga F, et al. Hypothalamic obesity after treatment for craniopharyngioma: the importance of the home environment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1-2):59-63. doi: 10.1515/jpem-2014-0338.

Meuric S, Brauner R, Trivin C, Souberbielle J-C, Zerah M, Sainte-Rose C. Influence of tumor location on the presentation and evolution of craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. 2005;103(5 suppl):421-426.

Mortini P, Gagliardi F, Bailo, M, Spina A, Parlangei A, Falini A, et al. Magnetic resonance imaging as predictor of functional outcome in craniopharyngiomas. *Endocrine*. 2016;51:148–162.

Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):244-9.

Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal Study on Growth and Body Mass Index before and after Diagnosis of Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3298-305.

Müller HL. Increased daytime sleepiness in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic tumor involvement: review of the literature and perspectives. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:519607. doi: 10.1155/2010/519607. Epub 2010 Dec 16.

Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1981-91. doi: 10.1210/jc.2011-0174.

Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:17–24. (doi:10.1530/EJE-11-0158).

Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev*. 2014;35(3):513-43. doi: 10.1210/er.2013-1115. Epub 2014 Jan 27.

Müller HL. Childhood craniopharyngioma - current status and recent perspectives in diagnostics and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1-2):1-2. doi: 10.1515/jpem-2014-0416.

Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016a;23(1):81-9. doi: 10.1097/MED.0000000000000214.

Müller HL. Risk-adapted treatment and follow-up management in childhood-onset craniopharyngioma. *Expert Rev Neurother*. 2016b;16(5):535-48. doi: 10.1586/14737175.2016.1166959. Epub 2016 Mar 28.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4401-7. Epub 2006 Sep 5.

Nogueira MC, Berbel Júnior AS, Koenigkam-Santos M, Moreira AC, Nonino CB, Castro M. Nutritional and endocrinologic evaluation of patients with Craniopharyngioma. *Clinical Nutrition ESPEN* 10 (2015) e213ee218.

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-82.

Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* 1992; 67(9):1107-1110.

Page-Wilson G, Wardlaw SL, Khandji AG, Korner J. Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: treatment approaches and the emerging role of gastric bypass surgery. *Pituitary.* 2012;15(1):84-92. doi: 10.1007/s11102-011-0349-5.

Park SW, Jung HW, Lee YA, Shin CH, Yang SW, Cheon JE, et al. Tumor origin and growth pattern at diagnosis and surgical hypothalamic damage predict obesity in pediatric craniopharyngioma. *J Neurooncol.* 2013;113(3):417-24. doi: 10.1007/s11060-013-1128-0. Epub 2013 Apr 12.

Pavlou M, Tsatsoulis A, Efstathiadou Z, Bitsis S, Papadopoulou ZL. A study of the growth-promoting and metabolic effects of growth hormone (GH) in a patient with the "growth without GH" syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2001 Aug;11(4):225-30.

Phillip M, Moran O, Lazar L. Growth without growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 5:1267-72.

Profka E, Giavoli C, Bergamaschi S, Ferrante E, Malchiodi E, Sala E. Analysis of short- and long-term metabolic effects of growth hormone replacement therapy in adult patients with craniopharyngioma and non-functioning pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(4):413-20. doi: 10.1007/s40618-014-0196-0. Epub 2014 Oct 21.

Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*. 2007;(1 Suppl Pediatrics) 106:3-12.

Rath SR, Lee S, Kotecha RS, Taylor M, Junckerstorff RC, Choong CS. Childhood craniopharyngioma: 20-year institutional experience in Western Australia. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(5):403-8. doi: 10.1111/jpc.12190. Epub 2013 Apr 5.

Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027.

Rosenfeld A, Arrington D, Miller J, Olson M, Giesecking A, Etzl M, et al. A review of childhood and adolescent craniopharyngiomas with particular attention to hypothalamic obesity. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):4-10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.09.003. Epub 2013 Nov 1.

Ross R, Léger L, Guardo R, De Guise J, Pike BG. Adipose tissue volume measured by magnetic resonance imaging and computerized tomography in rats. *J Appl Physiol*. 1991;70(5):2164-72.

Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(1):89-91.

Roth CL, Blevins JE, Ralston M, Elfers C, Ogimoto K, Kaiyala KJ, et al. A novel rodent model that mimics the metabolic sequelae of obese craniopharyngioma patients. *Pediatr Res*. 2011;69(3):230-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182083b67.

Roth CL. Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: profound changes of several weight regulatory circuits. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011 Oct 14;2:49. doi: 10.3389/fendo.2011.00049. eCollection 2011.

Roth CL, Aylward E, Liang O, Kleinhans NM, Pauley G, Schur EA. Functional neuroimaging in craniopharyngioma: a useful tool to better understand hypothalamic obesity? *Obes Facts*. 2012;5(2):243-53. doi: 10.1159/000338695. Epub 2012 Apr 20.

Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, et al. Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1226-33. doi: 10.1002/oby.21067. Epub 2015 Apr 17.

Roth CL. Hypothalamic Obesity in Craniopharyngioma Patients: Disturbed Energy Homeostasis Related to Extent of Hypothalamic Damage and Its Implication for Obesity Intervention. *J. Clin. Med*. 2015;4:1774-1797; doi:10.3390/jcm4091774

Sahakitrungruang T, Klomchan T, Supornsilchai V, Wacharasindhu S. Obesity, metabolic syndrome, and insulin dynamics in children after craniopharyngioma surgery. *Eur J Pediatr*. 2011;170(6):763-9. doi: 10.1007/s00431-010-1347-8. Epub 2010 Nov 25.

Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2012;108(1):133-9. doi: 10.1007/s11060-012-0806-7. Epub 2012 Feb 15.

Schoenle EJ, Zapf J, Prader A, Torresani T, Werder EA, Zachmann M. Replacement of growth hormone (GH) in normally growing GH-deficient patients operated for craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):374-8.

Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-96. doi: 10.1038/nature14132.

Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, Adeli K, Daneman D, Hamilton J. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):364-70. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03639.x. Epub 2009 May 26.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PD, de Martino Lee ML, Petrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(11):776-82.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):825-36.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):190-200. Review.

Siviero-Miachon AA, Monteiro CM, Pires LV, Rozalem AC, Silva NS, Petrilli AS, Spinola-Castro AM. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):653-60.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, Andreoni S, Geloneze B, Lederman H, et al. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Radiat Oncol*. 2013;8:39. doi: 10.1186/1748-717X-8-39.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Martino Lee ML, de Castro Monteiro CM, de Camargo Carvalho AC, Calixto AR, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2015a;11:479-88. doi: 10.2147/VHRM.S86883.

Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Martino Lee ML, Calixto AR, Geloneze B, Lazaretti-Castro M, et al. Visfatin is a positive predictor of bone mineral density

in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *J Bone Miner Metab.* 2015b Dec 11. [Epub ahead of print]

Sklar CA. Craniopharyngioma: endocrine abnormalities at presentation. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21 Suppl 1:18-20.

Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, Lobo PM, Salles E, Coeli CM, et al. Two years of growth hormone replacement therapy in a group of patients with Sheehan's syndrome. *Pituitary.* 2006;9(2):127-35.

Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015;48(4):229-33.

Sorva R, Heiskanen O, Perheentupa J. Craniopharyngioma surgery in children: endocrine and visual outcome. *Childs Nerv Syst.* 1988;4(2):97-9.

Spinola-Castro A, Siviero-Miachon A, Tosta-Hernandez P, Assumpção R, Silva N, Cavalheiro S. Use of interferon-alpha intratumoral chemotherapy for craniopharyngioma: anthropometric and hormonal features. Abstracts of the XVIII Annual Meeting of the Latin-American Society of Pediatric Endocrinology (SLEP), September 30-October 3, 2006, Vina del Mar, Chile. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(Suppl 3):1055-90.

Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):81-6.

Stahnke N, Grubel G, Lagenstein I, Willig RP. Long-term follow-up of children with craniopharyngioma. *European Journal of Pediatrics.* August 1984;142(3):179-185.

Steinbok P. Craniopharyngioma in Children: Long-term Outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(9):722-6. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0099. Epub 2015 Sep 4.

Šteňo J, Bízík I, Šteňo A, Matejčík V. Craniopharyngiomas in children: how radical should the surgeon be? *Childs Nerv Syst.* 2011;27(1):41-54. doi: 10.1007/s00381-010-1330-8.

Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol.* 2015;17(7):1029-38. doi: 10.1093/neuonc/nov044. Epub 2015 Apr 2.

Sterkenburg AS, Hoffmann A, Reichel J, Lohle K, Eveslage M, Warmuth-Metz M, et al. Nuchal Skinfold Thickness: A Novel Parameter for Assessment of Body Composition in Childhood Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4922-4930.

Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol.* 2011;101(3):463-76. doi: 10.1007/s11060-010-0265-y. Epub 2010 Jun 10.

Tanner JM, Davis TSV. Charts for US children. *Pediatrics*, 1985; 107:317.

Tiulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CG, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(6):733-8.

Trivin C, Busiah K, Mahlaoui N, Recasens C, Souberbielle JC, Zerah M, et al. Childhood craniopharyngioma: greater hypothalamic involvement before surgery is associated with higher homeostasis model insulin resistance index. *BMC Pediatr.* 2009;9:24. doi: 10.1186/1471-2431-9-24.

Van Gompel JJ, Nippoldt TB, Higgins DM, Meyer FB. Magnetic resonance imaging-graded hypothalamic compression in surgically treated adult

craniopharyngiomas determining postoperative obesity. *Neurosurg Focus*. 2010;28(4):E3. doi: 10.3171/2010.1.FOCUS09303.

Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Häggström M, et al. Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4636-43. Epub 2005 May 31.

Vinchon M, Weill J, Delestret I, Dhellemmes P. Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(3):347-52. doi: 10.1007/s00381-008-0754-x. Epub 2008 Dec 5.

Winkler TW, Justice AE, Graff M, Barata L, Feitosa MF, Chu S, et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS Genet*. 2015;11(10):e1005378. doi: 10.1371/journal.pgen.1005378. eCollection 2015.

World Health Organization (WHO). WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva: WHO; 2006.

World Health Organization (WHO). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:660-7.

World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11December 2008. ISBN 978 92 4 150149 1.

Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et. al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4Supl.1):1-22.

Yoldi A, García C, Aramburu M, Álvarez-Coca M, Goena M. [Height and weight development in an adolescent with complete growth hormone deficiency secondary to a craniopharyngioma]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(5):243-5. doi: 10.1016/j.endonu.2010.09.013. Epub 2011 Apr 22.

Yosef L, Ekkehard KM, Shalom M. Giant craniopharyngiomas in children: short- and long-term implications. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(1):79-88. doi: 10.1007/s00381-015-2961-6. Epub 2015 Nov 16.

Yuen KC, Koltowska-Häggström M, Cook DM, Fox JL, Jönsson PJ, Geffner ME, et al. Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic-pituitary dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):511-9. doi: 10.1530/EJE-13-0280. Print 2013 Oct.

Yuen KC, Koltowska-Häggström M, Cook DM, Fox JL, Jönsson PJ, Geffner ME, et al. Primary treatment regimen and diabetes insipidus as predictors of health outcomes in adults with childhood-onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1227-35. doi: 10.1210/jc.2013-3631. Epub 2014 Jan 29.

Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Graphpad InStat versão 3.06, 32 bit para Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).
 2. Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. rev. e ampliada. São Paulo: BC Gráfica e Editora; 2005.
 3. SPSS versão 13.0 para Windows (SPSS Science, Apache Software Foundation, Chicago, IL).
 4. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2010 (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>).
 5. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
-