

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RACHEL SAMHAN MARTINS

**Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de
câncer infanto-juvenil**

RIBEIRÃO PRETO

2022

RACHEL SAMHAN MARTINS

**Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de
câncer infanto-juvenil**

Tese apresentada ao departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das
exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências

VERSÃO CORRIGIDA

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Scrideli

RIBEIRÃO PRETO
2022
FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Rachel Samhan Martins

Título: *Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de câncer infantojuvenil*

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Banca examinadora

Prof.

Dr.

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Rachel Samhan

Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de câncer infantojuvenil

128 p.

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Scrideli

1. Efeitos tardios. 2. Sobrevivência. 3. Câncer infantojuvenil

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à pequena Deborah, bênção e herança minha e do Filipe, que, todos os dias, me ensina e me lembra sobre a inexatidão, a subjetividade e a formidável beleza da existência humana, outorgada pelo Criador.

AGRADECIMENTOS

Ao Soberano, Altíssimo e Grande Deus: por meio do qual e para qual, todas as coisas subsistem e permanecem, por sua infinita graça em me conceder fôlego de vida, sustento e força em todas as empreitadas da jornada, inclusive nesta de me aperfeiçoar e aprimorar no cuidado dos nossos pacientes.

Ao Filipe: por ser amparo, porto seguro, cúmplice, ouvidos, ombros em cada passo que tenho dado desde que nos conhecemos, e por dividir o caminhar comigo.

À minha mãe Amani: sem seu cuidado e esforço imenso em me dar boa formação, educação e caráter, eu jamais teria chegado aonde cheguei.

Ao meu irmão Rafael e toda a nossa família: por todo apoio e presença que nunca faltaram em me motivar e impulsionar na trajetória de estudos e trabalho.

Ao professor Carlos Scrideli: por ter enxergado, compartilhado e orientado esse projeto que tanto sonhei, e pelo empenho em melhorar a assistência oferecida aos sobreviventes do HCFMRP.

Aos doutores José Bernardes, Elvis Valera, Maristella Bergamo, Bianca Mori e Ricardo Defavery: por trazerem contribuições valiosas à minha formação em oncologia pediátrica, cada um à sua maneira, e por me socorrerem muitas vezes até hoje.

Aos meus amigos de residência: Luciana Banin, Ana Carolina Hallack, Laila Fortunato, Karoline Silva, Alex Monteiro, Juliana Souza, João Paulo Santos, Joana Faria, Gláucia Faccio e Luciana Santiago, por terem tornado aqueles anos mais leves e divertidos. E à querida Michelle Zampar que nos inspira com seus projetos!

À equipe multiprofissional da oncologia pediátrica do HCFMRP: Nichollas Arecco, Tânia Liotti, Maria José Menossi e todos os outros - sem eles, nosso trabalho seria vão e insuficiente.

Ao Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP, principalmente à Vera Hamanaka, por toda a ajuda nesses anos.

Ao Arquivo Médico do HCFMRP, especialmente na figura da Carmen: por terem colaborado com a incansável revisão de tantos prontuários.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que propiciou meios institucionais para que esse trabalho fosse feito.

Aos colegas da equipe de oncohematologia pediátrica da UFTM: Pollyana Valize, Gustavo Freitas, Laura Cardoso e as residentes Tayrine, Ana Laura e Suellen, por sua acolhida e parceria no árduo cotidiano do nosso trabalho.

Aos nossos pequenos guerreiros: nos mostram diariamente sua coragem, resiliência e amor pela vida, e são a mola propulsora de tudo o que fazemos. Seguiremos lutando para que nenhuma criança sofra ou morra de câncer.

EPÍGRAFE

“Cure is not enough”

Prof Giulio J D’Angio, em 1975

Oncologista e radioterapeuta pediátrico

RESUMO

MARTINS, R. S. **Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de câncer infanto-juvenil.** 2022. Tese (Doutorado Direto em Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022).

Introdução: A população de sobreviventes de câncer infantil (SCI) vem aumentando muito nas últimas décadas devido aos grandes avanços alcançados no tratamento oncológico. Esses pacientes podem desenvolver diversos efeitos tardios (ET) em decorrência da terapia que recebem. Este estudo teve como objetivos avaliar a incidência de ETs e identificar fatores de risco associados, em SCIs de um centro de oncologia pediátrica. **Métodos:** estudo de coorte retrospectiva com SCIs seguidos em ambulatório de efeitos tardios no período de 2002 a 2017, que receberam quimioterapia e/ou radioterapia. Foram coletados dados demográficos, antropométricos e clínicos. Casos de ETs foram definidos segundo diretrizes da área e classificados em graus 1-4. Realizada estatística descritiva dos dados e testes de hipóteses. *Z-scores* do índice de massa corpórea (IMC) dos indivíduos foram comparados entre 3 momentos: ao diagnóstico, ao término do tratamento e na avaliação mais recente. **Resultados:** foram incluídos 245 pacientes, com mediana de idade ao diagnóstico 7 anos, e ao recrutamento 16 anos, e mediana do tempo de seguimento foi 8,5 anos. Os diagnósticos mais frequentes foram: leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumores de sistema nervoso central (SNC) e linfomas. A maior parte dos SCIs recebeu somente quimioterapia, e 33% foram irradiados. ETs ocorreram em 53,8% dos casos, e os de maior incidência foram sobrepeso/obesidade, perda auditiva e distúrbios da tireoide. Meduloblastoma, sarcoma de Ewing e demais tumores de SNC tiveram maior frequência de ETs. Em 66% dos casos, os ETs foram classificados como leves ou moderados. Houve associação entre realização de radioterapia e incidência de ETs, especialmente alterações de tireoide e baixa estatura. A prevalência de sobrepeso foi 24,4% e de obesidade 12,2%. Houve uma tendência de aumento dos *Z-scores* de IMC dos participantes após o tratamento, especialmente nas faixas etárias de 5-9 e 10-19 anos. **Conclusão:** a incidência de ETs observada é semelhante a de outros estudos publicados. O seguimento dos SCIs é altamente recomendado e pode trazer

benefícios importantes a longo prazo. São necessários estudos adicionais sobre ETs no Brasil.

Palavras-chave: Sobrevivência. Efeitos Tardios. Câncer Infantojuvenil.

ABSTRACT

MARTINS, R. S. **Incidence of late effects of antineoplastic treatment in childhood cancer survivors.** 2022. Tese (Doutorado Direto em Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022).

Background: Childhood cancer survivors (CCS) population has increased importantly over the last decades due to major progress reached in the treatment of pediatric cancer. These survivors are at risk for multiple therapy-related late effects (LE). This study aims to assess LE incidence and to identify associated risk factors in a group of CCS from a Brazilian pediatric oncology center. **Methods:** Retrospective cohort study with CCSs seen in a long-term follow-up clinics from 2002 to 2017, who had received chemotherapy and/or radiation therapy. Demographic, anthropometric and clinical data were assessed and analyzed as descriptive statistics and hypothesis tests. LE cases were defined according to specific guidelines and classified in grades one to four (mild to life threatening). Z-scores of participants' body mass index (BMI) were compared between 3 moments: at diagnosis, at the end of treatment and at the most recent visit. **Results:** Final sample included 245 survivors; their median age at diagnosis was 7 years and median age at recruiting was 16 years. The median follow-up period was 8.5 years. Most frequent primary diagnosis was acute lymphoblastic leukemia, central nervous system (CNS) tumors and lymphomas. Most survivors received chemotherapy only, and 33% received radiation therapy with or without chemotherapy. LEs were identified in 53.8% of this cohort, including overweight/obesity (36.6%), hearing loss (34%) and thyroid gland abnormalities (32.8%). Medulloblastoma, Ewing sarcoma and other CNS tumors were the diseases with the highest incidences of LEs. In the majority of cases (66%), LEs were classified as mild or moderate. There was association between radiotherapy and incidence of LEs, especially thyroid gland abnormalities and short stature. Prevalence of overweight was 24.4% and prevalence of obesity was 12.2%. There was a trend towards an increase in the participants' BMI Z-scores after treatment, particularly in the 5-9 and 10-19 age groups. **Conclusion:** the observed incidence of LEs is similar to that of other previously published studies. Follow-up of survivors may have important long-term benefits. Additional studies on survivorship in Brazil are needed.

Keywords: Survivorship. Late effects. Childhood cancer.

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AAP: Academia Americana de Pediatria

AHEI: Ambulatório de Hematologia

AVE: acidente vascular enceflico

BCCSS: *British Childhood Cancer Survivor Study*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCSS: *Childhood Cancer Survivor Study*

CEP: Comitê de tica em Pesquisa

CH: cistite hemorrágica

CID: Classificação Internacional de Doenças

COG: *Children´s Oncology Group*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DAC: doença arterial coronariana

DCOG LATER: *Dutch Childhood Cancer Oncology Group–Long-Term Effects After Childhood Cancer*

DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro

DGH: deficiência de GH

DMO: densidade mineral óssea

DNA: cido desoxirribonucleico

DP: desvio-padrão

EHH: eixo hipotálamo-hipófise

ET: efeitos tardios

EUA: Estados Unidos da América

FOA: falência ovariana aguda

FSH: hormônio folículo-estimulante

GBTLI: Grupo Brasileiro para Tratamento das Leucemias na Infância

GH: Growth Hormone (Hormônio de crescimento)

Gy: Gray

HAM: hormônio antimulleriano

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HDMTX: high-dose methotrexate (metotrexate em altas doses)

hGH: GH humano

HIV: vírus da imunodeficiência humana

Hz: Hertz

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

ICT: irradiação corpórea total.

IMC: índice de massa corpórea

IMRT: *Intensity-modulated radiotherapy*

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IOP: insuficiência ovariana precoce

ISCD: *International Society for Clinical Densitometry*

ITQ: inibidores de tirosinoquinase

LH: hormônio luteinizante

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMA: leucemia mieloide aguda

LMA-T: leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento

LNH: linfoma não-Hodgkin

LTFUG: *Long-Term Follow-up Guidelines*

MIBG: ¹³¹I-metaiodobenzilguanidina

NCI: *National Cancer Institute*

NS: neoplasias secundárias

OMS: Organização Mundial da Saúde

P: percentil

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

RC: radioterapia convencional

RCE: radioterapia conformacional estereotáxica

REDCap: *Research Electronic Data Capture*

RS: Rio Grande do Sul

SCI: sobreviventes de câncer infatojuvenil

SD: Síndrome de Down

SG: sobrevivida global

SIOP: Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica

SJCRH: *St Jude Children's Research Hospital*

SMD: síndromes mielodisplásicas

SNC: sistema nervoso central

SOBOPE: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

SP: São Paulo

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

T4: tiroxina

TALE: Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCG: tumores de células germinativas

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

TFG: taxa de filtração glomerular

TSH: hormônio tireoestimulante

VE: ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: efeitos tardios e exposições terapêuticas associadas.	página 24
Tabela 2: dados demográficos dos pacientes	página 50
Tabela 3: características clínicas dos pacientes incluídos	página 52/52
Tabela 4: incidências de efeitos tardios específicos, total de indivíduos avaliados e classificação de gravidade de acordo com o CTCAE.....	página 54
Tabela 5: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram ET	página 55
Tabela 6: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram alterações de tireoide.....	página 55
Tabela 7: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram baixa estatura.....	página 56
Tabela 8: prevalência de sobrepeso, obesidade e excesso de peso nos diferentes momentos.....	página 56
Tabela 9: prevalência de sobrepeso e obesidade dentre as neoplasias estudadas.....	página 57
Tabela 10: comparação entre as médias dos Zscores de IMC entre os momentos pré tratamento, após o tratamento e na avaliação mais recente.....	página 57
Tabela 11: classificação do Zscore de IMC dos indivíduos em eutrofia, magreza, sobrepeso ou obesidade nos momentos Pré (ao diagnóstico) e pós tratamento.....	página 59
Tabela 12: classificação do Zscore de IMC dos indivíduos em eutrofia, magreza, sobrepeso ou obesidade nos momentos Pré (ao diagnóstico) e Atual (avaliação mais recente)	página 60
Tabela 13: incidência de perda auditiva dentre indivíduos de diferentes tumores.....	página 61
Tabela 14: incidência de distúrbios de tireoide dentre indivíduos de cada diagnóstico.....	página 61
Tabela 15: incidência de baixa estatura dentre indivíduos de cada diagnóstico.....	página 62

Tabela 16: comparação entre prevalências de sobrepeso e obesidade entre a população do nosso estudo e a população brasileira.....	página 69
Tabela 17: comparação entre estudos sobre excesso de peso em SCI.....	página 71
Tabela 18: comparação entre estudos que avaliaram incidência de perda auditiva em SCI.....	página 72
Tabela 19: comparação entre estudos que avaliaram incidência de distúrbios de tireoide em SCI.....	página 73
Tabela 20: comparação entre estudos que avaliaram incidência de redução de DMO em SCI em SCI.....	página 75
Tabela 21: comparação entre estudos que avaliaram incidência de baixa estatura em SCI.....	página 76
Tabela 22: comparação entre estudos que avaliaram incidência de alterações renais em SCI.....	página 78
Tabela 23: comparação entre estudos que avaliaram incidência de disfunções gonadais em SCI.....	página 79
Tabela 24: comparação entre estudos sobre neoplasias secundárias em SCI.....	página 82
Tabela 25: distribuição de efeitos tardios de acordo com a neoplasia de base.....	página 101/102
Tabela 26: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com a idade ao diagnóstico.....	página 102
Tabela 27: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com a era de tratamento.....	página 103
Tabela 28: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o sexo.....	página 103
Tabela 29: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o tipo de tratamento recebido.....	página 104
Tabela 30: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o tipo de radioterapia recebida.....	página 104
Tabela 31: dados descritivos sobre IMC e Zscores da casuística nos momentos ao diagnóstico (Pré), após o tratamento (Pós) e na avaliação mais recente (Atual).....	página 105
Tabela 32: na faixa etária de 0 a 4 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).....	página 105

Tabela 33: na faixa etária de 0 a 4 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).....	página 105
Tabela 34: na faixa etária de 5 a 9 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).....	página 106
Tabela 35: na faixa etária de 5 a 9, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).....	página 106
Tabela 36: : na faixa etária de 10 a 19 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).....	página 107
Tabela 37: na faixa etária de 10 a 19 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).....	página 107
Tabela 38: na faixa etária de 20 anos ou mais, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).....	página 108
Tabela 39: na faixa etária de 20 anos ou mais, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).....	página 108
Tabela 40: comparação entre estudos brasileiros encontrados.....	página 109

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Curvas de sobrevida global, em pacientes com LLA, nos diferentes protocolos de tratamento do SJCRH
.....página 21
- Figura 2: Esquema didático sobre os diversos efeitos tardios existentes.....página 23
- Figura 3: mecanismo de lesão e morte celular em células tumorais e cardiomiócitos induzidas por antracíclicos.
.....página 28
- Figura 4: exemplos de drogas antineoplásicas de acordo com o local de lesão dos néfrons.página 30
- Figura 5: incidência cumulativa de NS sólidas e SMD/LMA-T em sobreviventes de LH.página 40
- Figura 6: fluxograma de sujeitos de pesquisa.
.....página 48
- Figura 7: gráfico de distribuição de diagnósticos dos pacientes.....página 51
- Figura 8: gráfico de incidência de efeitos tardios por doença
.....página 54
- Figura 9: *boxplot* mostrando a distribuição geral dos Zscores de IMC da população nos 3 momentos de avaliação.....página 58
- Figura 10: *boxplot* mostrando a distribuição dos Zscores de IMC de acordo com as faixas etárias.....página 59
- Figura 11: exemplo de diretriz de triagem de efeitos tardios, no caso de sobreviventes que receberam antracíclicos.....página 110
- Figura 12: exemplo de descrição de efeitos adversos medicamentosos, especificamente distúrbios hematológicos.....página 111
- Figura 13: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP .local.....página 112
- Figura 14: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local.....página 113
- Figura 15: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local.....página 114
- Figura 16: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local.....página 115

SUMÁRIO

	Pag.
1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1. Perda auditiva	25
2.2. Alterações cardiovasculares	26
2.3. Anormalidades renais e vesicais	29
2.4. Anormalidades da glândula tireoide	31
2.5. Hipogonadismo	32
2.5.1 Falência testicular.....	33
2.5.2 Falência ovariana.....	33
2.6. Crescimento	34
2.7. Obesidade e síndrome metabólica	36
2.8. Redução de densidade mineral óssea	37
2.9. Neoplasias secundárias	38
2.9.1. SMD/LMA-T.....	40
2.9.2. NSs sólidas relacionadas ao tratamento.....	40
2.10. Justificativa	41
3. OBJETIVOS	42
3.1. Objetivo geral	42
3.2. Objetivos específicos	43
4. METODOLOGIA	43
4.1. Desenho do estudo	43
4.2. Casuística	43
4.3. Critérios de inclusão e exclusão	44
4.4. Coleta de dados	43
4.5. Análise de dados	47
4.6. Considerações éticas, conflitos de interesses e financiamento	47
5. RESULTADOS	47
5.1. Dados gerais	47
5.2. Efeitos tardios	51
5.3. Fatores de risco e associação entre variáveis	55

5.4. Sobrepeso e obesidade.....	56
5.5. Perda auditiva.....	60
5.6. Distúrbios de tireoide.....	60
5.7. Alterações de DMO.....	61
5.8. Baixa estatura.....	62
5.9. Outros.....	62
5.10. Alterações renais.....	62
5.11. Alterações gonadais.....	63
5.12. Neoplasias secundárias.....	63
5.13. Cardiotoxicidade.....	63
6. DISCUSSÃO.....	64
6.1. Sobrepeso e obesidade.....	68
6.2. Perda auditiva.....	70
6.3. Distúrbios da tireoide.....	73
6.4. Redução de DMO.....	74
6.5. Baixa estatura.....	74
6.6. Outros efeitos tardios.....	76
6.7. Alterações renais.....	77
6.8. Alterações gonadais.....	78
6.9. Neoplasias secundárias.....	79
6.10. Cardiotoxicidade.....	81
6.11. Contribuições, limitações e vieses.....	84
7. CONCLUSÃO.....	89
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
9. APÊNDICES.....	101
10. ANEXOS.....	110

1. INTRODUÇÃO

No mundo todo, na faixa etária de 0 a 15 anos, houve 199.645 casos de câncer, com 74.956 óbitos atribuídos a 33 neoplasias malignas pediátricas no ano de 2018. Leucemias e tumores de sistema nervoso central (SNC) correspondem às neoplasias predominantes, sendo responsáveis por 47% dos casos e 57% das mortes (JOHNSTON et al., 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, para cada ano do triênio de 2020 a 2022, estima-se que haverá 8460 casos novos de câncer na faixa de 0 a 19 anos, representando 1 a 4% do total de casos de neoplasias malignas no país. Os tumores pediátricos predominantes em nosso país são as leucemias agudas, tumores de SNC e linfomas (INCA, 2019).

De forma semelhante aos países desenvolvidos, o câncer corresponde à principal causa de óbito nessa faixa etária, excluindo-se as causas externas, tais quais acidentes e envenenamentos. Estatísticas nacionais apontam 2704 mortes por câncer em crianças e adolescentes no ano de 2015, com sobrevida global calculada de 64% (INCA, 2019). Já nos Estados Unidos da América (EUA), houve 15.681 casos novos de câncer, e ocorreram 1920 óbitos, em 2016 em menores de 19 anos (CDC, 2016).

O tratamento do câncer infantojuvenil é uma das histórias de sucesso da medicina moderna, particularmente para doenças como leucemia linfoblástica aguda (LLA) e tumor de Wilms. Nas últimas décadas, grandes progressos foram alcançados nas várias modalidades terapêuticas, especialmente devido ao potencial antineoplásico da poliquimioterapia, à associação com radioterapia e cirurgia em muitas situações, ao desenvolvimento do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), às estratégias de suporte clínico e à atuação das equipes multiprofissionais, ocasionando um aumento importante nas taxas de sobrevida de crianças e adolescentes atingidos por neoplasias malignas, particularmente nos países desenvolvidos (ROBISON et al., 2014) (GRABOW et al., 2018).

Nos EUA, a sobrevida global (SG) em 5 anos para todos os tumores atingiu o patamar de 85,6%, para indivíduos diagnosticados entre 2010 e 2016 (HOWLADER et al., 2020). Especificamente para portadores de LLA que receberam o protocolo de

tratamento Total XVI, do *St Jude Children's Research Hospital* (SJCRH), a SG demonstrada ultrapassou 94%, como é evidenciado pela figura 1 (INABA et al., 2021).

Entretanto, lamentavelmente o acesso ao diagnóstico e tratamento oncológico é sobremodo desigual ao redor do planeta, sendo a SG mundial estimada em 37,4%, com níveis tão baixos quanto 8,1% na África oriental (WARD et al., 2019).

A população atual de sobreviventes de câncer infantojuvenil (SCIs) computada nos EUA é de 500.000 pessoas, correspondendo a 1 em cada 520 adultos jovens entre 20 e 39 anos (WARD et al., 2014). Já no continente europeu, calcula-se que haja entre 300.000 a 500.000 SCIs atualmente (WINTHER et al., 2015).

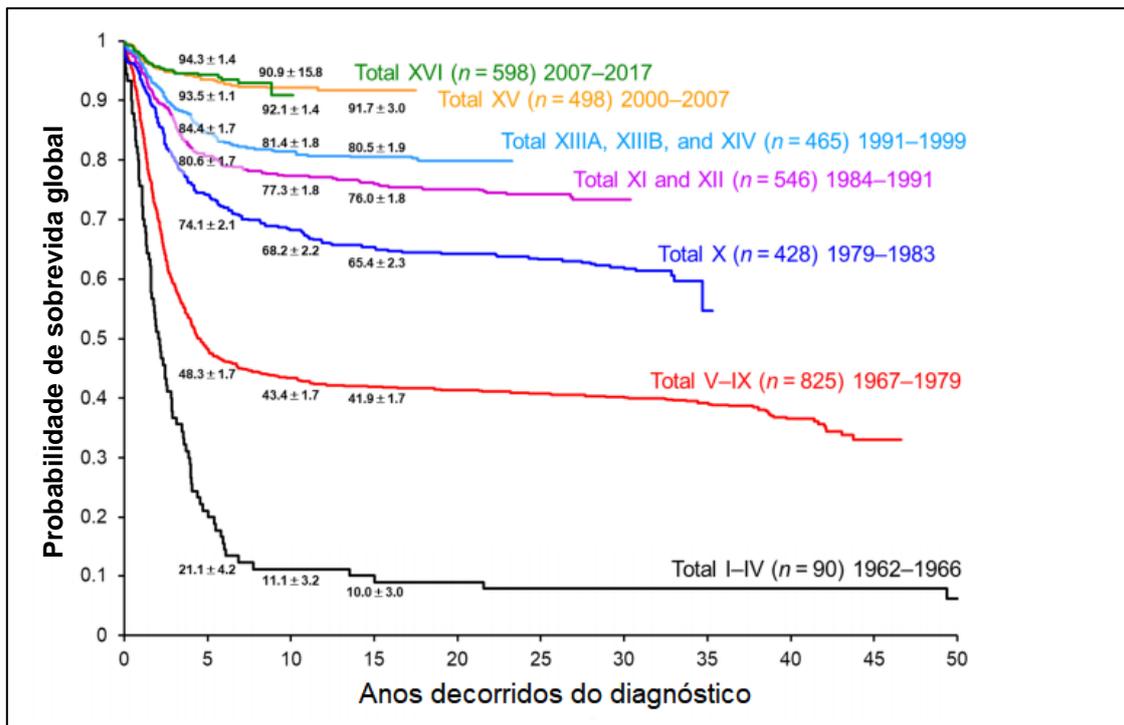


Figura 1: Curvas de sobrevivência global, em pacientes com LLA, nos diferentes protocolos de tratamento do SJCRH. Adaptado de (INABA et al., 2021).

Podemos definir os SCI como um grupo vulnerável de indivíduos que provavelmente terão desfechos de saúde e qualidade de vida em decorrência do tratamento oncológico, por toda a sua expectativa de vida (ROBISON et al., 2014)

A prevalência relatada pelos SCI de ao menos um problema de saúde crônico é em torno de 70%, 30 anos após o diagnóstico; e destes, aproximadamente um terço vivenciam um efeito tardio que pode ser grave, incapacitante ou fatal, conforme reportado pelo *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) em 10.397 SCI. O CCSS é um dos maiores estudos de coorte retrospectiva com sobreviventes do mundo em que

estes são comparados com controles pareados por sexo e idade, em centros oncológicos dos EUA e Canadá. A partir dos dados do CCSS muitos trabalhos relevantes têm sido publicados ainda hoje (GRAMATGES et al., 2018; OEFFINGER et al., 2006). Existem ainda outros grandes grupos de pesquisa voltada aos SCI, a exemplo do *British Childhood Cancer Survivor Study* (BCCSS) (LANGER et al., 2017).

São também descritas limitações de qualidade de vida relacionada à saúde física, hospitalizações frequentes, dificuldade de acesso à educação e sistema de saúde e produtividade reduzida no trabalho (PHILLIPS et al., 2015).

A mortalidade tardia para os sobreviventes se mostrou 6 a 8 vezes maior que a da população geral, especialmente por causas cardiopulmonares e neoplasias secundárias (OEFFINGER et al., 2006; MERTENS et al., 2008). Além disso, atualmente, acredita-se que o tratamento oncológico pode ocasionar envelhecimento precoce e acelerado nessa população, particularmente naqueles tratados com terapia multimodal intensa, como TCTH (GRAMATGES et al., 2018).

As complicações a que os SCI estão sob risco são conhecidas como efeitos tardios (ETs) do tratamento oncológico, nomenclatura utilizada para designar desfechos crônicos ou de ocorrência tardia, tanto de natureza orgânica quanto psicológica, que persistem ou se desenvolvem após o término do tratamento (ROBISON et al., 2014).

Os ET podem estar associados à utilização de agentes quimioterápicos, à exposição à radioterapia, a procedimentos cirúrgicos realizados e à vivência do câncer em si. Sua ocorrência depende de modo especial da intensidade do tratamento recebido, de forma que os pacientes que utilizam protocolos pouco intensos têm menor risco para essas complicações (ESSIG et al., 2014).

A magnitude do risco para a ocorrência de ETs e as manifestações clínicas num indivíduo específico são influenciadas por vários fatores, a saber:

- a) Fatores relacionados ao tumor primário (localização, efeitos teciduais diretos, efeitos mecânicos, disfunção de órgãos induzida pelo tumor);
- b) Fatores relacionados ao tratamento recebido (agentes quimioterápicos e doses cumulativas administradas; dose, sítio, tipo e fracionamento de radioterapia; técnica e sítio cirúrgicos; TCTH; uso de terapia multimodal; transfusões de hemocomponentes; presença e manejo de doença do enxerto contra o hospedeiro [DECH]);
- c) Fatores relacionados ao hospedeiro (sexo, idade ao diagnóstico, predisposições genéticas, estado de saúde pré-câncer, estágio de desenvolvimento, tempo decorrido

após o tratamento, aspectos farmacogenômicos e capacidade de reparação tecidual, condições socioeconômicas e hábitos de vida) (SEELER, 2020).

Existem inúmeros possíveis ETs que podem ser desenvolvidos pelos SCIs, abrangendo domínios psicossociais, crescimento e desenvolvimento do indivíduo, alterações orgânicas nos diversos sistemas, distúrbios relacionados à fertilidade e à reprodução, e carcinogênese secundária, tal como exemplificado na Figura 2.

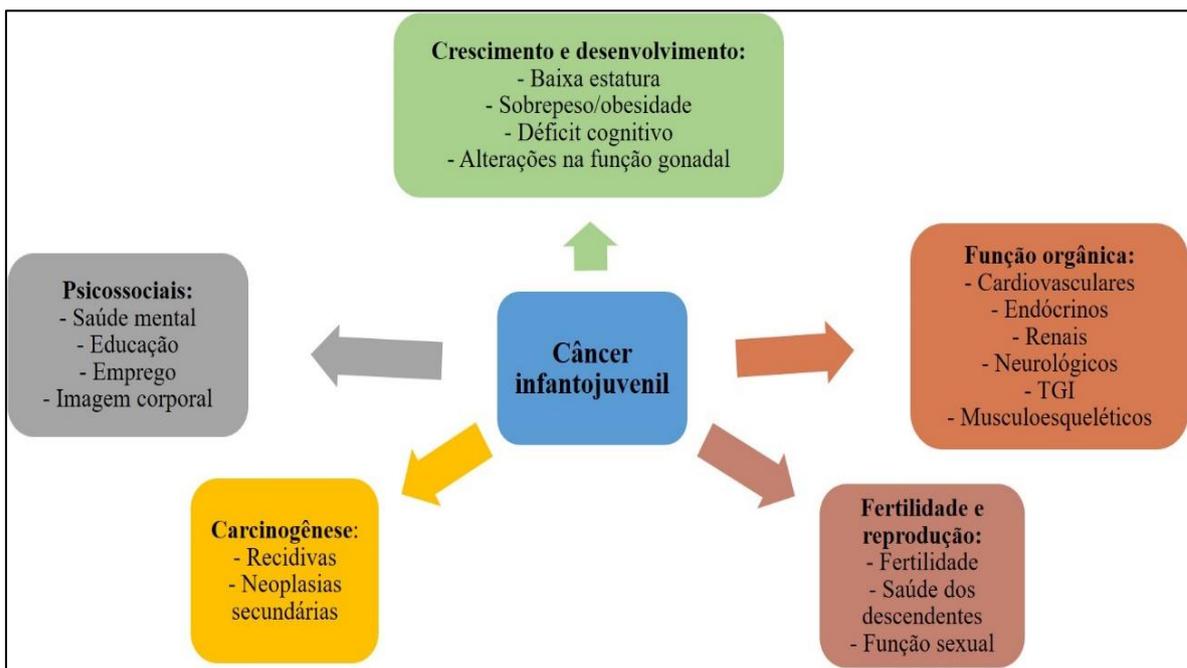


Figura 2: Esquema didático sobre os diversos efeitos tardios existentes. Adaptado de ROBISON et al., 2014.

Dentre todos os ETs, destacam-se como mais frequentes: alterações cardiovasculares, distúrbios endócrinos (deficiência de hormônio de crescimento, obesidade, puberdade precoce, alterações na função gonadal, hipotireoidismo etc.), neoplasias secundárias, efeitos psicossociais adversos, déficit cognitivo, perda auditiva neurossensorial, distúrbios renais, alterações oculares como catarata, anormalidades odontológicas, alterações osteomusculares, fibrose pulmonar, e disfunção hepática (PIZZO et al., 2015; ROBISON et al., 2014).

As neoplasias associadas com maior incidência de efeitos tardios são: tumores de SNC, sarcoma de Ewing, alguns tipos de leucemia e linfoma de Hodgkin (PIZZO et al., 2015). A tabela 1 a seguir resume os ETs que foram objetos deste estudo.

Entre diversos estudos e coortes analisadas, há variabilidade nas prevalências relatadas de efeitos tardios, a depender de fatores como: idade e tempo de seguimento das coortes, era e intensidade do tratamento recebido pelos pacientes, metodologias utilizadas (registro de base populacional, desfechos auto relatados ou avaliações médicas) e consistência das avaliações realizadas (SEELER, 2020).

Tabela 1: efeitos tardios e exposições terapêuticas associadas.

Efeito tardio	Principais exposições terapêuticas associadas com risco aumentado
<i>Perda auditiva neurossensorial</i>	Radioterapia e uso de derivados de platina
<i>Sobrepeso/Obesidade</i>	Radioterapia de crânio e neurocirurgia envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise Uso prolongado de corticosteroides
<i>Distúrbios de tireoide</i>	Radioterapia de tireoide (pescoço, manto etc.) e crânio
<i>Cardiomiopatia/ICC</i>	Uso de antracíclicos, radioterapia de tórax e coluna espinhal
<i>Disfunção renal (glomerular e/ou tubular)</i>	Derivados de platina, ifosfamida, HDMTX, irradiação abdominal
<i>Hipogonadismo/infertilidade</i>	Agentes alquilantes, radioterapia de crânio, pélvica ou gonadal
<i>Baixa estatura</i>	Radioterapia de crânio, corticosteroides, ICT
<i>Redução de densidade mineral óssea</i>	Corticosteroides, HDMTX, radioterapia de crânio, gonadal ou ICT
<i>Neoplasias secundárias</i>	Radioterapia (qualquer campo); alquilantes, antracíclicos, epipodofilotoxinas

Abreviações: GH: Growth Hormone (Hormônio de crescimento); ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HDMTX: high-dose methotrexate (metotrexate em altas doses); ICT: irradiação corpórea total. Adaptado de (PIZZO et al., 2015).

Estudos bem conduzidos de coortes grandes de SCIs geraram evidências robustas ligando exposições terapêuticas a ETs específicos, e essas evidências têm sido utilizada por grupos cooperativos internacionais para elaborar diretrizes clínicas práticas baseadas em consensos, de modo a aumentar a conscientização dos profissionais de saúde e padronizar as necessidades de cuidado dos sobreviventes sob risco (SEELER et al., 2020).

Uma das principais diretrizes de triagem de efeitos tardios em SCIs é a *Long-Term Follow-up Guidelines* (LTFUG), elaborada pelo *Children's Oncology Group* (COG), com especialistas dos EUA e Canadá, e atualizada periodicamente. Traz recomendações específicas de estratégias de seguimento e exames a serem realizados para os pacientes, para cada exposição terapêutica (vivência do câncer, cirurgias, quimioterápicos, radioterapia e TCTH), levando em consideração aspectos psicossociais e orgânicos dos indivíduos. Um exemplo extraído da diretriz pode ser encontrado na figura 11 do Anexo.

Abaixo abordaremos em maior detalhe os efeitos tardios que foram alvo do presente estudo, e traremos as recomendações gerais de rastreio com base nas diretrizes LTFUG mencionadas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Perda auditiva

Comumente são utilizados vários agentes com potencial ototóxico no tratamento de câncer infantil, a exemplo dos derivados de platina, da radioterapia, dos antibióticos aminoglicosídeos e diuréticos de alça, sendo todos capazes de causar perda auditiva neurossensorial. São fatores de risco para perda auditiva: uso de doses altas de cisplatina (especialmente acima de $360\text{mg}/\text{m}^2$) e doses mieloablativas de carboplatina ($>1500\text{mg}/\text{m}^2$); terapia combinada com radioterapia craniana, derivados de platina e outras drogas ototóxicas; idade menor que 5 anos ao tratamento; e cirurgia que envolva o 8º par de nervos cranianos. Osteossarcoma, tumores de SNC, hepatoblastoma, tumores de células germinativas (TCG) e neuroblastoma são diagnósticos com frequência associados a essa complicação (KNIGHT et al., 2005; LANDIER et al., 2015).

A ototoxicidade relacionada aos derivados da platina resulta da destruição das células cocleares, gerando perda auditiva inicialmente em frequências mais altas, e pode evoluir para faixas de frequência mais baixas, conforme a dose cumulativa aumenta, e na maioria das vezes é irreversível (PIZZO et al., 2015). Já a perda auditiva associada à radioterapia pode ser multifatorial, e também é dose-dependente e ocorre inicialmente em regiões de altas frequências; pode haver ainda componente de distúrbios de condução (HUA et al., 2008) (WONG et al., 2006).

A ototoxicidade pode levar a atrasos de fala, linguagem e desenvolvimento socioemocional nas crianças, e por conseguinte contribuir para dificuldades de aprendizado e de ganhos de desenvolvimento. Como triagem, nos indivíduos que receberam derivados de platina ou radioterapia de crânio, é aconselhada a realização de avaliação audiológica completa anual para crianças de até 5 anos; audiometria tonal pura na faixa de 1000 a 8000 Hertz (Hz) a cada 2 anos para crianças de 6 a 12 anos; e a cada 5 anos para adolescentes a partir de 13 anos (GROUP, 2018). Detecção precoce e intervenção quando apropriado são essenciais para reverter esses prejuízos (CLEMENS et al., 2017).

2.2. Alterações cardiovasculares

A cardiotoxicidade é relacionada tanto ao efeito direto de tratamentos antineoplásicos na estrutura e na função do coração, quanto à piora de fatores de risco cardiovascular, que também pode ser induzida pela terapia anticâncer. Ademais, células tumorais podem produzir citocinas inflamatórias que contribuem para lesão endotelial e possuem efeito aterogênico. Drogas com potencial cardiotóxico incluem os antracíclicos, ciclofosfamida, alguns antimetabólitos (5-fluoracil, capecitabina), anticorpos monoclonais como bevacizumabe e inibidores de tirosinoquinase (ITQ) como sorafenibe. O risco para efeitos adversos depende de fatores como idade ao tratamento, dose cumulativa e presença fatores de risco ou doenças cardiovasculares pré-existentes (FELICETTI et al., 2018).

As antraciclina doxorubicina e daunorrubicina são causas bem conhecidas de miocardiopatia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) clínica. Acredita-se que essa toxicidade seja relacionada a degeneração não-isquêmica dos cardiomiócitos devido à formação de radicais livres e inibição da topoisomerase 2 β , levando à ativação de vias de morte celular, com consequente espessamento de parede e remodelamento patológico, perda de contratilidade ventricular e estresse miocárdico aumentado. Com o passar do tempo, tais mudanças podem culminar em disfunção sistólica e, eventualmente, insuficiência cardíaca (HENRIKSEN, 2018). Tais alterações estão ilustradas na figura 3, que esquematiza os mecanismos de lesão e morte celular em células tumorais (levando à redução do tumor) e cardiomiócitos induzidas por antracíclicos.

A miocardiopatia progressiva pode se apresentar de forma precoce (no primeiro ano de tratamento) ou tardia, com o diagnóstico firmado anos após pelo menos 12 meses do término do tratamento; e o risco da doença é dose-dependente. Os pacientes podem ser assintomáticos por muitos anos, e manifestações clínicas podem ser inclusive desencadeadas por eventos como infecções ou gestação, indicando que os antracíclicos prejudicam mecanismos compensatórios (FELICETTI et al., 2018).

O risco de desenvolver ICC também é dose dependente, e sua incidência se aproxima de 20% com doses acumuladas de 300-600mg/m² (MULROONEY et al., 2009); e pode ser maior se a exposição se der em menores de 5 anos e/ou com radioterapia concomitante. A ICC relacionada aos antracíclicos tem prognóstico ruim, com taxas de sobrevida relatadas de menos de 50%.

Numa coorte com 1362 sobreviventes holandeses tratados entre 1966 e 1996, a incidência cumulativa específica de eventos cardíacos graves ou fatais (ICC, isquemia cardíaca, doença valvar, arritmias ou pericardite), em 30 anos, foi 12,6% em indivíduos que receberam antracíclicos e radioterapia, e 7,3% naqueles que utilizaram antracíclicos, quando comparados com outros tratamentos. Além disso, esse mesmo estudo demonstrou relação exponencial entre a dose cumulativa de antracíclicos e de radioterapia e a ocorrência de eventos cardíacos (VAN DER PAL et al., 2012).

A exposição à radioterapia mediastinal e torácica pode afetar a vasculatura fina do coração, estando associada ao desenvolvimento de pericardite constrictiva, miocardiopatia, doença cardíaca valvar, doença arterial coronariana (DAC) e anormalidades de condução (PIZZO et al., 2015). Estima-se que o risco cumulativo de desenvolver DAC após radioterapia mediastinal seja 21% em 20 anos, a depender de fatores como dose total e fracionamento, e o volume cardíaco exposto. As mudanças morfológicas que ocorrem são semelhantes às da aterosclerose espontânea; entretanto, DAC significativa raramente ocorre sem que haja outros fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, hipertensão ou obesidade (LIPSCHULTZ et al., 2013).

O pericárdio é uma das estruturas mais afetadas após radioterapia mediastinal, e os pacientes podem se apresentar com pericardite constrictiva e efusões pericárdicas crônicas, as quais podem ou não estar associadas a pericardite. As doses de radioterapia relacionadas giram em torno de 40 Gray (Gy) para iniciar lesões ao pericárdio (LIPSCHULTZ et al., 2013).

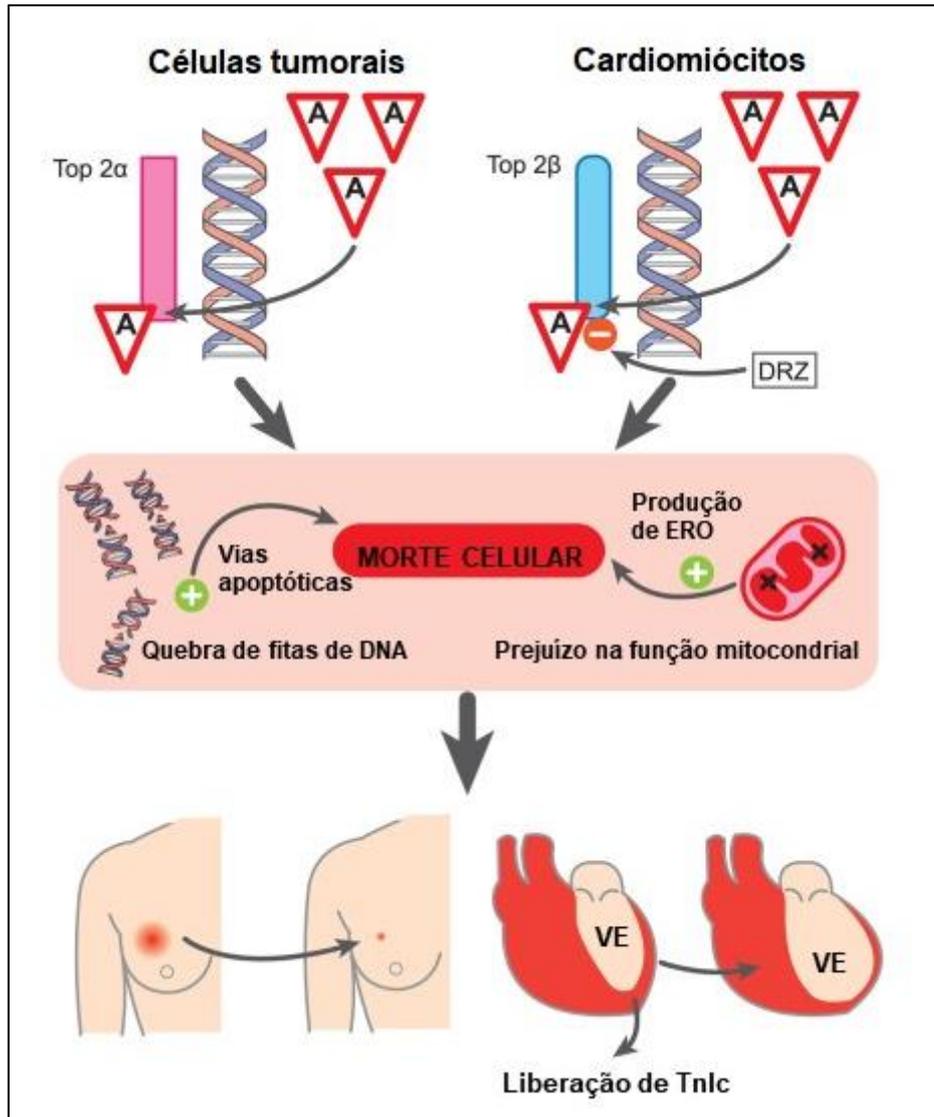


Figura 3: mecanismo de lesão e morte celular em células tumorais e cardiomiócitos induzidas por antracíclicos. Abreviações: Top2 α – topoisomerase 2 α ; Top2 β – topoisomerase 2 β ; A – antracíclicos; DRZ – dexrazoxano; ERO – espécies reativas de oxigênio; VE – ventrículo esquerdo; Tnlc – troponina I cardíaca. Adaptado de (HENRIKSEN, 2018).

Recentemente, modos de prevenir a cardiotoxicidade associada aos antracíclicos têm sido explorados, como o uso de análogos de doxorubicina e daunorrubicina menos tóxicos, antracíclicos lipossomais e a utilização de tempo de infusão prolongado. Agentes cardioprotetores têm sido testados mas, com exceção do dexrazoxano, não se mostrou benefício definitivo da administração de drogas como amifostina, carvedilol, acetilcisteína, bloqueadores de canais de cálcio, coenzima Q10 e L-carnitina (SEELER et al., 2020).

Quanto ao dexrazoxano, esse quelante de ferro se provou capaz de minimizar lesão e remodelamento cardíaco logo após o uso de antracíclicos, sem comprometer sua atividade antitumoral (VAN DALEN et al., 2008). Todavia, em uma revisão sistemática, seu uso foi estatisticamente associado a aumento limítrofe na incidência de neoplasias malignas secundárias, possivelmente devido a uma interação com outras terapias oncológicas concomitantes, fato não confirmado em estudos posteriores (SEBER et al., 2013).

Assim, nos últimos 15 anos, diversos protocolos em oncologia pediátrica têm incorporado o uso do cardioprotetor, e atualmente recomenda-se o uso desde o início do tratamento com antracíclicos. A decisão de utilizá-lo deve levar em conta o risco de cardiotoxicidade e de neoplasias secundárias associados com cada esquema de tratamento, mesmo em protocolos terapêuticos com baixa dosagem cumulativa (SEBER et al., 2013; SHAIKH et al., 2016).

As recomendações atuais para triagem de cardiotoxicidade em SCIs que receberam antracíclicos ou radioterapia mediastinal incluem história clínica e exame físico anuais (com aferição de pressão arterial), realização de eletrocardiograma na entrada do paciente no seguimento a longo prazo e de ecocardiograma (se possível na modalidade *strain*) a cada 2 anos (SEBER et al., 2013). Em trabalhos mais recentes, os autores sugerem que todos os pacientes com histórico de câncer sejam anualmente avaliados para risco cardiometabólico com, pelo menos, aferição de pressão arterial, peso, estatura e circunferência abdominal (FELICETTI et al., 2018).

2.3. Anormalidades renais e vesicais

ETs renais podem ocorrer pelo uso de quimioterápicos (ifosfamida, cisplatina, carboplatina e metotrexato, principalmente), exposição à radiação e realização de cirurgias como nefrectomia. A nefrotoxicidade induzida por quimioterapia pode se manifestar como lesão renal aguda irreversível, falência renal crônica lentamente progressiva, lesão glomerular, ou disfunção tubulointersticial, a depender do local predominante de lesão no néfron, como exemplificado pela figura 4. As manifestações clínicas da lesão renal incluem hipertensão, proteinúria, e graus variados de insuficiência renal (JONES et al., 2008) (PIZZO et al., 2015).

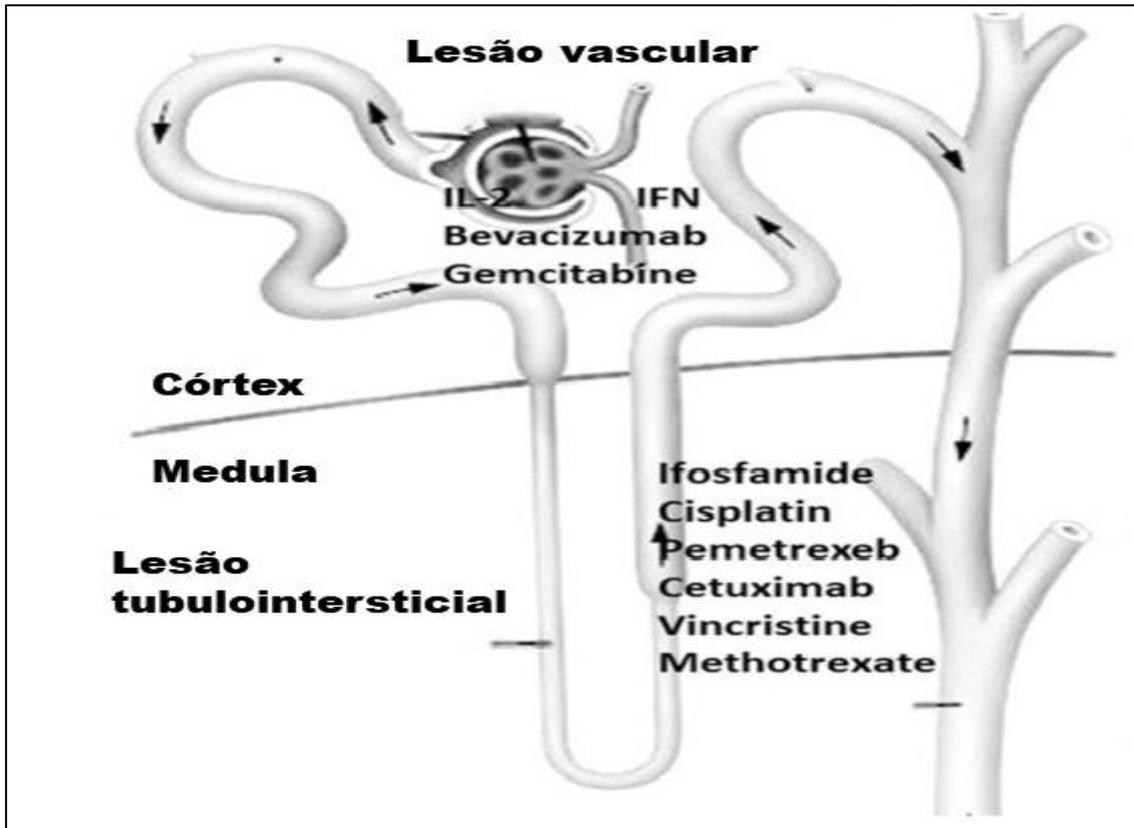


Figura 4: exemplos de drogas antineoplásicas de acordo com o local de lesão dos néfrons. Abreviações: IL-2 – interleucina 2; IFN – interferon. Adaptado de (LACAVA et al., 2015).

O dano renal por irradiação pode se manifestar com muitos dos sintomas vistos na nefrotoxicidade por quimioterápicos, com um período de latência de 3-12 meses, e está associada a doses acima de 20Gy. Os sobreviventes que se submeteram a nefrectomia têm risco de complicações adicionais como lesão por hiperfiltração (JONES et al., 2008).

A respeito da nefropatia por ifosfamida, esta tipicamente se apresenta como disfunção tubular proximal ou, com menos frequência, redução na taxa de filtração glomerular (TFG). Estima-se que 30 % dos pacientes que utilizaram essa droga desenvolvam nefropatia persistente, especialmente com doses acima de 80g/m², e que 5% tenham síndrome de Fanconi renal clinicamente significativa. A síndrome de Fanconi é caracterizada pela presença de hipocalcemia, hipofosfatemia, glicosúria, proteinúria, acidose tubular renal e raquitismo. Já a cisplatina pode lesar os glomérulos e os túbulos renais distais, potencialmente levando a redução na TFG e perda de eletrólitos, mais comumente magnésio, cálcio, potássio e sódio (PIZZO et al., 2015; O’SULLIVAN, 2016).

Em relação ainda às complicações tardias envolvendo a bexiga, estas incluem a cistite hemorrágica, bexiga neurogênica e fibrose da bexiga. A cistite hemorrágica (CH) é uma condição em que irritação do epitélio da bexiga leva à exposição dos vasos sanguíneos submucosos e a sangramento; está associada a agentes alquilantes como ciclofosfamida e ifosfamida e à radioterapia. Sintomas incluem urgência e frequência urinárias, disúria e dor suprapúbica. Embora ocorra geralmente durante o tratamento, também pode se tornar um problema recorrente crônico (JONES et al., 2008).

A profilaxia com mesna concomitante à administração de ciclofosfamida reduziu a incidência de CH e se tornou conduta padronizada nos protocolos que utilizam ciclofosfamida e ifosfamida em altas doses. A exposição a radioterapia de pelve ou bexiga pode resultar em fibrose e formação de cicatrizes na bexiga, com redução da capacidade vesical e predisposição a infecções do trato urinário (JONES et al., 2008).

Recomenda-se, para os sobreviventes sob risco, a realização de história clínica, exame físico, coleta de urina rotina e dosagem sérica de ureia e creatinina, anualmente; e também gasometria venosa e dosagem de eletrólitos na entrada do seguimento a longo prazo. Em caso de alterações, a investigação deve ser complementada com exames como dosagem de eletrólitos urinários, ultrassonografia de rins e vias urinárias, e o caso deve ser referenciado para nefrologista (GROUP et al., 2018).

2.4. Anormalidades da glândula tireoide

Efeitos tardios envolvendo a glândula tireoide estão entre as complicações endócrinas mais comuns, e incluem hipotireoidismo (central ou primário), hipertireoidismo, bócio e tumores (benignos ou malignos). No caso do hipotireoidismo primário, as maiores incidências são relatadas em sobreviventes de linfoma de Hodgkin após irradiação ao pescoço com doses acima de 45Gy, com aproximadamente metade dos pacientes com esse diagnóstico decorridos 20 anos do tratamento. Outros fatores de risco são radioterapia de crânio e terapia com ¹³¹I-metaiodobenzilguanidina (MIBG). Deficiência de hormônio tireoestimulante (TSH) pode ocorrer após radioterapia de crânio com doses a partir de 24Gy (ROSE et al., 2016) (CHEMAITILLY et al., 2018).

O uso de quimioterápicos como bussulfam e ciclofosfamida foi associado a formas leves e transitórias de hipotireoidismo e, mais recentemente, essa condição foi reconhecida como efeito adverso comum da utilização de ITQs, tal como sorafenibe e imatinibe. Hipertireoidismo é muito menos comum do que o hipotireoidismo nos SCIs, e pode se apresentar após radioterapia de pescoço ou crânio e em indivíduos com doença tireoidiana autoimune (ROSE et al., 2016).

A maioria das crianças tratadas com radioterapia desenvolvem hipotireoidismo nos primeiros 2 a 5 anos pós tratamento, e as anormalidades laboratoriais mais frequentemente relatadas são: elevação de TSH apenas (hipotireoidismo compensado); redução de tiroxina (T4); e uma combinação dessas duas alterações (hipotireoidismo descompensado). No caso do hipotireoidismo central, tipicamente ocorre redução conjunta do TSH e T4 livre (SEELER et al., 2020).

Os tumores secundários de tireoide, principalmente carcinoma papilífero diferenciado, estão associados com a realização de radioterapia de pescoço ou manto, com doses a partir de 20Gy (ROSE et al., 2016) (CHEMAITILLY et al., 2018). Em um trabalho brasileiro, que incluiu 320 sobreviventes seguidos por seis anos, 19 pacientes revelaram ser portadores de distúrbios de tireoide (12 com hipotireoidismo, seis com nódulos de tireoide e um com tireoidite linfocitária crônica) (KUPERMAN et al., 2010).

O uso de proteção da tireoide durante a radioterapia, eliminação da radioterapia ou uso de doses menores e a não utilização de contrastes iodados durante a radioterapia poderiam ajudar a reduzir a incidência de alterações dessa glândula (PIZZO et al., 2015).

Para rastreamento nos sobreviventes, recomenda-se história clínica, exame físico da tireoide e dosagem de TSH e T4 livre anualmente. A reposição de hormônio tireoidiano é benéfica para correção do distúrbio metabólico, e para melhoria da função cardiovascular, gastrointestinal e neurocognitiva dos indivíduos afetados (GROUP, 2018; SEELER et al., 2020).

2.5. Hipogonadismo

O risco de hipogonadismo se relaciona com a idade e estadiamento puberal do indivíduo ao diagnóstico do tumor, e com os tipos e doses de tratamento recebidos. O hipogonadismo pode ser central (deficiência de gonadotrofinas após irradiação de

crânio ou neurocirurgia) ou primário como resultado direto de toxicidade gonadal (níveis elevados de gonadotrofinas após irradiação às gônadas ou quimioterapia). Afeta negativamente o início da puberdade, a densidade mineral óssea (DMO), função sexual, fertilidade, qualidade de vida, saúde biológica e psicológica. A deficiência de gonadotrofinas pode ocorrer após radioterapia ao eixo hipotálamo-hipófise (EHH), com doses a partir de 30Gy, levando a atraso, interrupção ou ausência de desenvolvimento puberal (ROSE et al., 2016).

2.5.1. Falência testicular

Todas as modalidades da terapêutica oncológica podem causar depleção das células germinativas (células de Sertoli) e/ou anormalidades da função gonadal endócrina (células de Leydig). O epitélio germinativo possui alto índice mitótico e é mais sensível à radiação e aos efeitos citotóxicos dos quimioterápicos do que as células de Leydig; assim, é possível haver azospermia sem evidência de disfunção endócrina (PIZZO et al., 2015).

Lesão às células germinativas pode ocorrer após tratamento com derivados de platina e alquilantes, incluindo os não clássicos como procarbazina e dacarbazina. Tais drogas reduzem a espermatogênese de uma forma dose-dependente, independente do status puberal do paciente, podendo ou não ser reversível. Sabe-se também que a radioterapia pode resultar em perda germinativa com redução do volume testicular e da produção de esperma, com doses a partir de 0,1 a 2 Gy (GREEN et al., 2010). A falência das células de Leydig induzida por radiação também é dose-dependente e inversamente proporcional à idade do paciente ao tratamento; e, em recidivas de LLA, foi associada com doses a partir de 24 Gy (ROSE et al., 2016).

2.5.2. Falência ovariana

Em meninas, a falência das células germinativas ocorre de forma sincrônica à perda de função endócrina ovariana. A depender da extensão do dano aos ovários, pode ocorrer falência ovariana aguda (FOA) durante o tratamento ou nos primeiros 5 anos após o término deste, ou insuficiência ovariana precoce (IOP) em pacientes que tiveram a função gonadal preservada inicialmente (GREEN et al., 2009).

O termo IOP é preferível à expressão “menopausa precoce” por descrever a função ovariana com maior acurácia, sendo definida como depleção de folículos ovarianos com cessação dos ciclos menstruais antes de 40 anos. Na IOP parcial, os

níveis de gonadotrofinas estão aumentados, mas os de estradiol podem estar normais, com ciclos menstruais irregulares ou normais acontecendo até a depleção dos oócitos. Os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) então se elevam, e os de estradiol e hormônio antimulleriano (HAM) caem quando a paciente atinge a adolescência, o que é compatível com a IOP (ROSE et al., 2016).

Idade maior ao tratamento, exposição à radioterapia pélvica ou abdominal concomitante a quimioterapia com agentes alquilantes (principalmente procarbazina e bussulfam) foram associados a um maior risco de desenvolver IOP em sobreviventes femininas, com risco cumulativo em torno de 30% (OVERBEEK et al., 2017). A IOP pode afetar negativamente qualidade de vida, por aumentar o risco de menstruações irregulares, disfunção psicosssexual, sintomas climatéricos, infertilidade, doença isquêmica miocárdica e osteoporose (ROSE et al., 2016).

Para os sobreviventes sob risco, aconselha-se que seja feito estadiamento puberal anualmente até o término da maturação, e sugere-se dosagem de LH, FSH e estradiol aos 13 anos para meninas, e LH, FSH e testosterona para meninos aos 14 anos; também deve ser oferecido espermograma aos meninos por volta de 16 anos. Além disso, recomenda-se oferecer técnicas de preservação de fertilidade, quando disponível, antes de iniciar o tratamento antineoplásico (GROUP, 2018).

2.6. Crescimento

Redução do crescimento linear é um problema comum durante a terapêutica do câncer infantil. Embora possa haver *catch up*, em alguns casos a baixa estatura pode ser permanente ou mesmo progressiva. Atraso de crescimento grave foi observado em 30 a 35% dos sobreviventes de tumores cerebrais e 10% a 15% dos sobreviventes de LLA, e o principal fator de risco para baixa estatura é a irradiação craniana total (CHOW et al., 2013; GURNEY et al., 2003).

A deficiência de GH – *Growth Hormone* (DGH) é o déficit hormonal hipofisário mais comum entre SCI, com prevalência geral reportada de 12,5%. Atraso de crescimento grave pode ser visto em torno de 50% dos sobreviventes de tumores de SNC que receberam doses de radioterapia de 30Gy ou mais ao EHH, e também há risco no caso de radioterapia para tumores de cabeça e pescoço e retinoblastoma. A probabilidade de DGH depende de fatores como idade do paciente, sendo que

crianças menores que cinco anos são particularmente suscetíveis, dose de radiação, e se relaciona inversamente ao fracionamento da dose recebida (ROSE et al., 2016; CHEMAITILLY et al., 2018).

Deve-se suspeitar de DGH quando há desaceleração de crescimento ou falta de aumento da velocidade de crescimento durante a puberdade, após excluir causas como hipogonadismo, hipotireoidismo, desnutrição, outras doenças crônicas ou exposição a doses excessivas de glucocorticoides. Níveis de *Insulin-like growth factor I* (IGF-1) – fator de crescimento semelhante à insulina – não estão sempre reduzidos na DGH induzida por radiação e não deveriam ser usados para triar indivíduos sob risco; recomenda-se referenciar a endocrinologistas pediátricos para avaliação adicional com testes de estimulação (ROSE et al., 2016; CHEMAITILLY et al., 2018).

A reposição com GH humano recombinante (hGH) melhora significativamente a altura dos pacientes afetados por DGH, entretanto estes podem não atingir seu potencial genético devido a outros fatores como irradiação à coluna vertebral, ICT, escoliose, ou inibição direta das placas de crescimento pela administração de medicamentos como ácido cis-retinoico. O tratamento pode melhorar ainda fatores de risco cardiovascular e a qualidade de vida dos SCI adultos, mas são necessários mais estudos em crianças CHEMAITILLY et al., 2018).

Quando quimioterapia é utilizada isoladamente, o atraso de crescimento é, no geral, temporário e os pacientes conseguem atingir a estatura de seus pares. Alguns agentes como prednisona em doses altas e metotrexatos parecem inibir diretamente o crescimento ósseo, contribuindo para a ocorrência de baixa estatura. O uso de ipilimumabe, um inibidor de *checkpoint* imune, tem sido reconhecido como causa de hipofisite autoimune gerando DGH. Além disso, o mesilato de imatinibe, ITQ utilizado em algumas formas de leucemia, prejudica o crescimento; todavia não se sabe se por meio de deficiência ou resistência ao GH, ou ainda toxicidade óssea (PIZZO et al., 2015; CHEMAITILLY et al., 2018).

A ICT é utilizada no condicionamento do TCTH alogênico para tratamento de doenças malignas hematológicas, juntamente com quimioterapia baseada em alquilantes, e é um fator de risco importante para baixa estatura. Os indivíduos podem apresentar estirão puberal inadequado, com prejuízo da estatura final. Além de DGH, tais pacientes podem sofrer com distúrbios primários de tireoide, como hipotireoidismo, e falência gonadal, contribuindo também para a baixa estatura. A ICT

pode cursar ainda com lesão direta às placas de crescimento dos corpos vertebrais (CHEMAITILLY et al., 2018).

Para os sobreviventes sob risco de baixa estatura, a recomendação é de realizar história clínica, exame físico com aferição de peso, estatura e cálculo de índice de massa corpórea (IMC) com plotagem em curvas de crescimento, e estadiamento puberal a cada 6 meses até atingir estatura final; e então acompanhar os dados antropométricos anualmente (GROUP, 2018).

2.7. Obesidade e síndrome metabólica

Tem sido demonstrado que os SCI, especialmente os tratados de LLA e tumores de SNC, podem evoluir com sobrepeso e obesidade, como reportado em duas importantes revisões sobre o tema (CHEMAITILLY et al., 2018) (TEIXEIRA et al., 2016). As prevalências relatadas variam de 11% a 40%, a depender da neoplasia de base (OEFFINGER et al., 2003).

Dentre os sobreviventes de LLA, foi descrito maior risco para os que receberam doses de radioterapia de crânio acima de 20Gy antes de 5 anos de idade, os de etnia hispânica ou afro-americana, e os que utilizaram antidepressivos como paroxetina. Somam-se ainda fatores como o uso de corticosteroides, outras disfunções hormonais e aspectos relacionados ao estilo de vida, como padrões de gasto energético e sono (GREEN et al., 2012).

Muitos estudos constataram que radioterapia de crânio, neurocirurgia, quimioterapia e uso de corticosteroides contribuem para alterações na composição corporal de pacientes que já concluíram seus tratamentos antineoplásicos. Ademais, a obesidade e o câncer compartilham fatores para síndrome metabólica, trazendo risco adicional de doenças cardiovasculares aos sobreviventes (SIVIERO-MIACHON et al., 2009).

Os mecanismos envolvendo a associação entre adiposidade e câncer são parcialmente compreendidos e estão sob investigação. As neoplasias provavelmente geram mudanças em mediadores inflamatórios e adipocinas (leptina e adiponectina), e interferem com a sensibilidade à insulina e metabolismo de lipídios; ainda, desarranjos metabólicos podem ser agravados por terapias anticâncer como quimioterapia e radioterapia. Dano direto ao centro de saciedade no núcleo ventromedial do hipotálamo pela radiação, DGH, uso de alquilantes e glucocorticoides

e problemas psicossociais têm sido pontuados como mecanismos adicionais à patogênese da obesidade (SIVIERO-MIACHON et al., 2009).

Sobreviventes de tumores de SNC possuem risco para obesidade hipotalâmica, que pode ser definida como qualquer lesão nos centros de controle de energia do hipotálamo, estrutura essa responsável pela regulação do peso corporal através do apetite, gasto energético e quantidade de tecido adiposo, ocasionando um estado de obesidade grave e de difícil controle, como no caso dos sobreviventes de craniofaringioma. Tais lesões podem resultar da localização do próprio tumor, de procedimentos cirúrgicos ou de tratamentos oncológicos (TEIXEIRA et al., 2016). Tratamentos para obesidade hipotalâmica incluem octreotida, diazóxido, derivados de anfetaminas, agonistas de receptor do peptídeo glucagon-*like* 1 e cirurgia bariátrica, porém os dados sobre eficácia a longo prazo dessas terapias nos pacientes pediátricos são insuficientes (CHEMAITILLY et al., 2018).

A síndrome metabólica é caracterizada por adiposidade visceral, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial, sendo mais prevalente entre SCIs quando comparado à população geral, em particular após radioterapia de crânio, independente do IMC. Além disso, tolerância reduzida à glicose, hiperinsulinemia e diabetes tipo 2 ocorrem com maior frequência entre sobreviventes tratados com radioterapia abdominal ou ICT em comparação a outros SCIs (TONOREZOS et al., 2012; ROSE et al., 2016).

Como forma de triagem, recomenda-se história clínica e exame físico com aferição de peso, estatura, cálculo de IMC e plotagem em curvas de crescimento, estadiamento puberal anualmente; e ainda níveis séricos de glicemia de jejum, lipidograma e outros exames a critério clínico (GROUP, 2018).

2.8. Redução de densidade mineral óssea

A prevalência de baixa DMO em coortes gerais de SCIs varia entre 9 a 18%, e grupos de maior risco incluem sobreviventes de LLA, linfomas, tumores de SNC e TCTH. A DMO de pacientes pediátricos sofre redução precocemente no curso da terapia antineoplásica, e pode permanecer baixa após o término do tratamento, a depender dos riscos a que forem expostos (COX et al, 2018).

Diversos fatores podem contribuir para baixa aquisição de massa óssea e alterações na reabsorção óssea, a saber: impacto direto da neoplasia de base no

esqueleto (ex.: leucemia), tratamento com corticosteroides (particularmente doses acima de 9g/m²), quimioterapia osteotóxica (antimetabólitos e alquilantes) e radioterapia de crânio, além de condições comórbidas como déficits endócrinos induzidos pelo tratamento (DGH e hipogonadismo, dentre outros), desnutrição, prejuízos físicos e funcionais e força muscular reduzida. No caso do uso de metotrexate, doses cumulativas acima de 40g/m² são associadas com maior risco para alteração de DMO. Desfechos esqueléticos adversos também têm sido relatados com o uso de ITQs e derivados de retinoides (CHEMAITILLY et al., 2018; SEELER et al., 2020).

Nos sobreviventes de LLA, a associação entre baixa DMO e a ocorrência de fraturas vertebrais vem sendo investigada, sendo que alguns estudos apontam para maior risco nos primeiros 12 meses após o tratamento. Preditores de risco incluem dose de corticosteroides recebida, idade precoce e baixa DMO basal ao diagnóstico (ROSE et al., 2016).

A recomendação atual do COG para os sobreviventes sob risco é realizar avaliação da DMO por meio de densitometria óssea após o tratamento, ao iniciar seguimento a longo prazo, e repetir conforme indicação clínica. Uma única avaliação apontando baixo massa óssea por densitometria, isoladamente, é considerada insuficiente para iniciar intervenções terapêuticas específicas; deve-se enfatizar o histórico de fraturas, fatores de risco e alterações na DMO ao longo do tempo. A terapêutica para baixa DMO engloba o tratamento de deficiências hormonais, suplementação de cálcio e vitamina D, prática de atividade física regular e recomendações contra o tabagismo e consumo de álcool (CHEMAITILLY et al., 2018).

2.9. Neoplasias secundárias

As neoplasias secundárias (NS) são definidas como neoplasias histologicamente diferentes e que se desenvolvem pelo menos 2 meses após o término do tratamento da primeira neoplasia (PIZZO et al., 2015). Os SCI possuem risco aumentado para desenvolver NS, descrito em vários estudos, risco esse multifatorial em sua etiologia e que pode envolver os seguintes aspectos:

- Características do hospedeiro (predisposições genéticas, função imunológica e *status hormonal*);
- Tratamento do câncer primário;

- Exposições ambientais;
- Hábitos de vida (SEELER et al., 2020).

O risco cumulativo da ocorrência das NS excede 20% em 30 anos após o diagnóstico da neoplasia primária, o que representa um aumento de 6 vezes entre os SCI, quando se compara a controles populacionais. Além disso, tais entidades correspondem à maior causa de mortalidade tardia entre os sobreviventes, excetuando-se as recidivas do tumor primário (MERTENS et al., 2008; FRIEDMAN et al., 2010).

Os tumores mais envolvidos na ocorrência de NS são o linfoma de Hodgkin, seguidos pelos sarcomas ósseos e de partes moles e tumores de SNC. As NS podem ser benignas ou malignas, sendo as mais comuns: câncer de mama, câncer de tireoide, leucemias agudas e síndromes mielodisplásicas (SMD) relacionadas ao tratamento, sarcomas, tumores de SNC, melanoma e outros tumores de pele e carcinoma colorretal (FRIEDMAN et al., 2010; O'BRIEN et al., 2010). Um estudo brasileiro registrou 8 casos de leucemia aguda secundária ao tratamento quimioterápico, no período de 1985 a 1997, num centro terciário da cidade de São Paulo, em pacientes tratados de diversos tumores (LOPES et al., 2000).

As NS podem ser classificadas em 2 categorias distintas, a depender das exposições terapêuticas associadas:

- SMD e leucemia mieloide aguda (LMA) relacionadas ao tratamento (SMD/LMA-T), que possuem tempo de latência curto (até 10 anos);
- NS sólidas relacionadas ao tratamento, que apresentam período de latência maior que 10 anos.

Na figura 5 estão ilustradas as diferenças do tempo de latência e incidências entre as NS sólidas e a SMD/LMA-T, em uma coorte de 1136 sobreviventes de linfoma de Hodgkin, acompanhados por uma mediana de 25 anos (BHATIA et al., 2013).

Os desfechos após o diagnóstico de uma NS são muito variáveis, já que o tratamento para alguns subtipos histológicos pode ser comprometido, caso a terapia para o câncer primário tenha incluído doses cumulativas de agentes e modalidades no limite de toxicidade tecidual. No geral, a mortalidade de neoplasias secundárias é maior do que a população geral, quando esta apresenta tumores primários (SEELER et al., 2020).

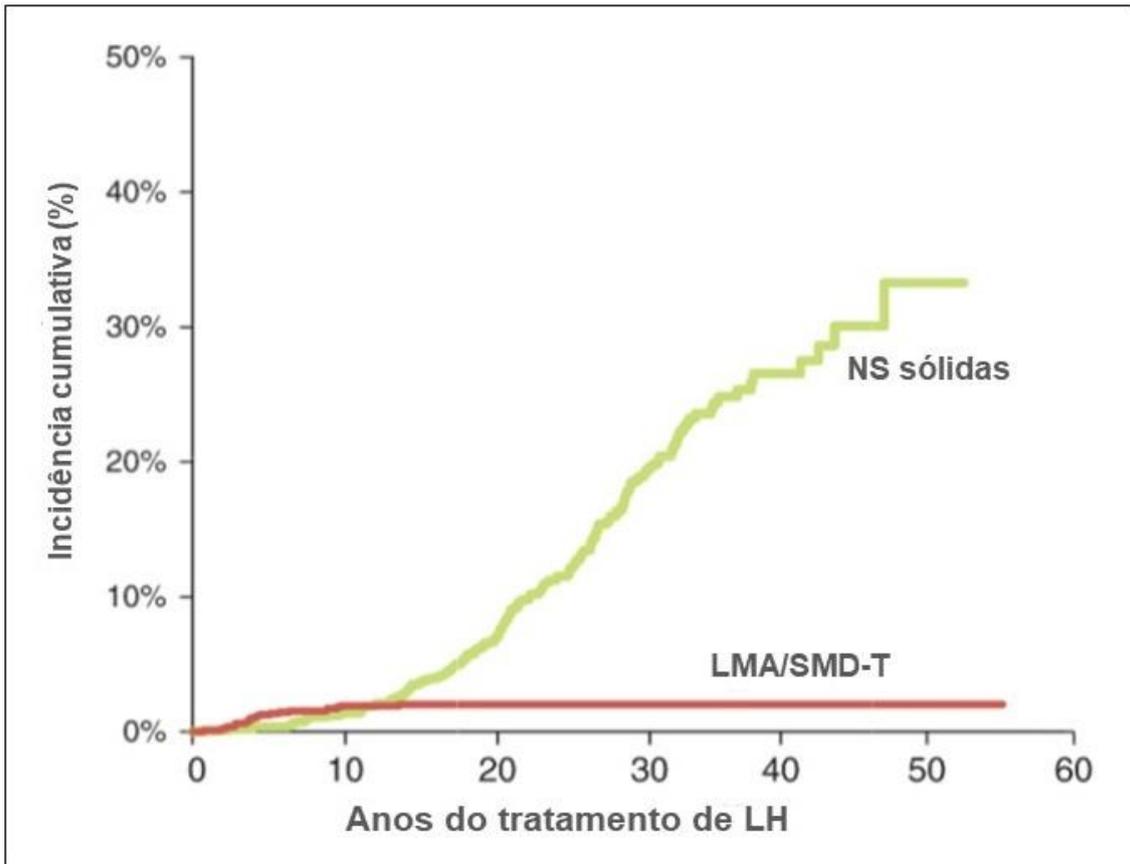


Figura 5: Incidência cumulativa de NS sólidas e SMD/LMA-T em sobreviventes de LH. Abreviações: LH – linfoma de Hodgkin; NS – neoplasias secundárias; SMD/LMA-T – síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento. Adaptado de (BHATIA et al., 2013).

2.9.1. SMD/LMA-T

A SMD/LMA-T tem sido descrita após tratamento para linfoma de Hodgkin, LLA e sarcomas, com incidência cumulativa em torno de 2% após 15 anos, e possui tempo de latência curto (até 10 anos). Estão associadas ao uso de drogas como alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, bussulfam, nitrosureas, dacarbazina, dentre outros) e inibidores de topoisomerase II (etoposide, teniposide e antracíclicos), com efeito dose-dependente. Geralmente se apresentam com alterações recorrentes envolvendo os cromossomos 5, 7 e 11, e sabidamente possuem prognóstico muito desfavorável (SEELER et al., 2020).

2.9.2. NSs sólidas relacionadas ao tratamento

As neoplasias sólidas relacionadas ao tratamento correspondem a 80% de todas as NSs, possuem associação forte com exposição à radioterapia e apresentam

período de latência maior que 10 anos, com incidências cumulativas aumentando com o passar das décadas de seguimento das coortes. Os indivíduos considerados de maior risco são aqueles que receberam radioterapia em idade precoce e com doses altas e que apresentam tempo de seguimento longo após a exposição. Alguns quimioterápicos também têm sido implicados na patogênese de neoplasias sólidas, como os antracíclicos (especialmente com doses acima de 250mg/m²) e alquilantes, associados com carcinoma de mama e sarcomas de forma independente da exposição à radioterapia (PIZZO et al., 2015; SEELER et al., 2020).

Os subtipos histológicos de NS sólidas abrangem um amplo espectro de neoplasias, desde tumores benignos e de baixo grau de malignidade (ex.: câncer de pele não-melanoma, meningioma) até tumores invasivos de alto grau (ex.: carcinoma de mama, glioblastoma). Podemos citar como mais comuns o carcinoma de mama e de tireoide, os tumores de SNC, os sarcomas ósseos e de partes moles, o carcinoma de pulmão, de trato gastrointestinal e genitourinário (FRIEDMAN et al., 2010; SEELER et al., 2020)

Em linhas gerais, recomenda-se que os sobreviventes sob risco para NS sejam monitorados anualmente com história clínica e exame físico em busca de sinais e sintomas de pancitopenia, lesões cutâneas e nódulos em campos de radioterapia. Existem também diretrizes específicas de rastreamento para câncer de mama e colorretal para essa população, publicadas por sociedades científicas, que fogem ao escopo deste trabalho (GROUP, 2018; SEELER et al., 2020).

2.10. Justificativa

Devido ao risco de morbimortalidade que os sobreviventes apresentam, a necessidade de seguimento a longo prazo dessas pessoas tem sido apoiada por diversas instituições, como a Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) e a Academia Americana de Pediatria (AAP), e é sabido que a maioria desses indivíduos não recebe tal acompanhamento. As razões para isso podem ser:

- Poucos serviços de oncologia oferecem assistência para os SCI;
- Distância entre os centros de referência e os locais de origem dos pacientes;
- Dificuldades de transição da pediatria para clínica médica;

- Desinformação sobre os ET, tanto por parte dos sobreviventes quanto das equipes de saúde (SEELER et al., 2020).

Recomenda-se que esse subgrupo seja acompanhado idealmente por toda a vida, em serviços multidisciplinares, em parceria com a atenção primária, utilizando estratégias de prevenção e manejo dos ET e de educação dos pacientes e familiares, baseadas em diretrizes publicadas na área e que incorporem estimativas de risco considerando características como: câncer prévio e tratamento recebido, predisposições genéticas conhecidas, hábitos e estilo de vida, comorbidades existentes e sexo (ROBISON et al., 2014; SEELER et al., 2020).

Muitos serviços brasileiros de oncologia pediátrica não possuem ambulatórios especializados no seguimento de SCI; também não existem políticas públicas bem definidas recomendando o acompanhamento destes. Além disso, a literatura envolvendo sobrevivência e ET do tratamento oncológico infantil é escassa em nosso país, não havendo um registro ou banco de dados nacional sobre isso. A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) tem despendido esforços na tentativa de melhorar a assistência oferecida aos SCI e fortalecer iniciativas de pesquisas na área, inclusive com a recente criação de um grupo cooperativo nacional de estudos em sobrevivência e ET.

Assim, de modo a contribuir para sanar essas lacunas e para colaborar com a criação de estratégias locais e nacionais de triagem e prevenção de ET, o presente estudo teve como objetivo avaliar a incidência de perda auditiva, cardiotoxicidade, alterações de hormônios tireoidianos, alterações renais, alterações da função gonadal, baixa estatura, alterações de DMO, sobrepeso/obesidade e neoplasias secundárias na população de SCI, no período de 2002 a 2017, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em pacientes sobreviventes de câncer infantojuvenil, no período de 2002 a 2017, do serviço de oncologia pediátrica do HCFMRP.

3.2. Objetivos específicos

Elencar dados demográficos, do diagnóstico oncológico e do tratamento recebidos pelos pacientes incluídos.

Avaliar a incidência dos seguintes efeitos tardios: perda auditiva, cardiotoxicidade, alterações de hormônios tireoidianos, alterações renais, alterações da função gonadal, baixa estatura, alterações de DMO, sobrepeso/obesidade e neoplasias secundárias, por serem os ET mais comumente triados e pesquisados no serviço em questão.

Avaliar a tendência evolutiva do IMC nos incluídos, em 3 momentos: ao diagnóstico, após o tratamento e na avaliação mais recente disponível.

Identificar fatores de risco associados aos ETs na população do estudo.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional de coorte retrospectiva.

4.2. Casuística

A população de referência é constituída pelos SCIs em seguimento no Ambulatório de Efeitos Tardios (AET) do HCFMRP. Nesse ambulatório, eles são encaminhados da clínica de quimioterapia logo após os exames de reavaliação ao término do tratamento, e são seguidos por mais 15 anos; a pesquisa de efeitos tardios é feita através de avaliação clínica e solicitação de exames complementares considerando a neoplasia de base, exposições terapêuticas e riscos do indivíduo, seguindo as diretrizes LTFUG do COG, citadas previamente, (disponíveis em www.survivorshipguidelines.org) (GROUP, 2018).

Em pesquisa inicial através dos sistemas eletrônicos do HCFMRP, por meio da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), foram identificados 756 pacientes admitidos no serviço de oncologia pediátrica, no período de 2002 a 2017. Trata-se, portanto, de uma amostra não probabilística por conveniência. O recrutamento dos sujeitos foi realizado durante suas consultas ao ambulatório citado: após a avaliação clínica e solicitação de exames complementares, o estudo era explicado aos pacientes e/ou responsáveis, e na sequência era oferecido o TCLE/TALE.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os sobreviventes incluídos no estudo foram aqueles:

- Que estavam em acompanhamento atual no AET, independente do tempo decorrido após o tratamento;
- Que receberam diagnóstico de neoplasia maligna, segundo o CID-10;
- Que receberam tratamento antineoplásico na forma de quimioterapia e/ou radioterapia;
- Que apresentavam idade ao diagnóstico menor ou igual a 18 anos.

Não foram incluídos pacientes que foram a óbito antes do início do estudo. Não houve critérios de exclusão.

4.4. Coleta de dados

A coleta de dados realizou-se nos anos de 2018 e 2019. A partir do prontuário dos participantes, foram levantados os dados que seguem:

- Demográficos: nome, registro hospitalar, data de nascimento, idade ao diagnóstico e atual, procedência, sexo, ocupação e escolaridade (se disponíveis);
- Antropométricos: peso, estatura e IMC, no momento do diagnóstico, ao término do tratamento e na avaliação mais recente disponível;
- Clínicos: comorbidades, síndromes genéticas associadas, tempo de sobrevida, tempo de seguimento, cirurgias realizadas, diagnóstico geral e anatomopatológico, características do tumor (estadiamento, localização primária, presença ou não de metástases), estratificação de risco, alterações citogenéticas ou biomoleculares, período de tratamento, protocolo de tratamento utilizado, quimioterápicos recebidos, dose acumulada de antracíclicos, uso de dexrazoxano, dados sobre radioterapia (sítio irradiado, dose e modalidade), ocorrência de recidiva e realização de TCTH.

Casos de ETs foram definidos conforme as diretrizes LTFU do COG, e a pesquisa de ETs foi feita por meio dos registros dos prontuários (evoluções clínicas e exames complementares).

A triagem de ETs em foi feita como descrito abaixo. Em caso de alterações, os pacientes foram encaminhados para especialistas pertinentes para investigações adicionais e tratamento conforme indicado.

- Perda auditiva: realização de audiometria tonal, a cada 5 anos, pelo menos uma vez após o término do tratamento, para pacientes que utilizaram derivados de platina e/ou radioterapia de crânio/face/pescoço;
- Distúrbios de tireoide: dosagem anual de TSH/T4 livre, para aqueles que receberam radioterapia em campos que englobam a tireoide;
- Sobrepeso/obesidade: aferição anual de dados antropométricos;
- Cardiotoxicidade: realização de ecocardiograma bidimensional a cada 2 anos, para indivíduos que usaram antracíclicos ou realizaram radioterapia envolvendo mediastino; foi considerada como cardiotoxicidade a fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo do valor normal de referência do exame.
- Alterações renais: realização anual de urina rotina, ureia e creatinina; eletrólitos séricos e gasometria venosa ao iniciar o seguimento a longo prazo, para os sujeitos que tiveram quimioterápicos nefrotóxicos ou radioterapia de abdome administrados em seu tratamento;
- Baixa estatura: aferição anual de dados antropométricos, para todos os pacientes; velocidade de crescimento não estava disponível;
- Disfunção gonadal: dosagem sérica de LH/FSH e estradiol ou testosterona; espermograma eventualmente foi oferecido, para os que receberam alquilantes ou radioterapia abdominal/pélvica;
- Baixa DMO: realização de densitometria óssea, ao término do tratamento, para os indivíduos que utilizaram antimetabólitos em altas doses, corticoides de uso prolongado ou radioterapia de crânio;
- Neoplasias secundárias: história clínica e exame físico anual, para todos os pacientes.

Estatura e IMC foram classificados em *Z-scores* e suas categorias baseadas nas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2013) e utilizando os *softwares* WHO Anthro versão 3.2.2 e WHO Anthro Plus versão 1.0.4.

Para crianças com até 5 anos, foi utilizada a classificação do IMC a seguir:

- Magreza ($Zscore \leq -2$ desvios-padrão [DP]);
- Eutrofia ($Zscore > -2DP$ e $\leq +2 DP$);
- Sobrepeso ($Zscore > +2DP$ e $\leq +3DP$);
- Obesidade ($Zscore > +3DP$) (AGGARWAL et al., 2018).

Para crianças e adolescentes com 5 a 19 anos, foi utilizada a classificação:

- Magreza ($Zscore \leq -2 DP$);

- Eutrofia ($Zscore > -2DP$ e $\leq +1 DP$);
- Sobrepeso ($Zscore > +1DP$ e $\leq +2DP$);
- Obesidade ($Zscore > +2DP$) (AGGARWAL et al., 2018).

Para indivíduos maiores de 19 anos, foi utilizada a classificação da OMS baseada no IMC:

- Subnutrição ($IMC < 18,5\text{kg/m}^2$);
- Eutrofia (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2);
- Sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2);
- Obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$).

Considerou-se excesso de peso como a soma dos casos de sobrepeso e obesidade. Foram registrados os IMC em 3 momentos: ao diagnóstico, pós tratamento e na avaliação mais recente disponível do paciente. Baixa estatura foi considerada se $Zscore < -2DP$ de estatura para a idade.

Os dados desse estudo foram coletados e gerenciados utilizando a plataforma digital REDCap (versão 9.5.0) mantida pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) (HARRIS et al., 2009, 2019). REDCap (*Research Electronic Data Capture*) é uma plataforma digital segura desenhada para auxiliar a coleta e o gerenciamento de dados em pesquisa biomédica.

Os ET observados foram classificados segundo o sistema de graduação de gravidade (CTCAE) versão 4.0 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009). Tal documento foi elaborado pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI), e diferencia a gravidade do evento adverso medicamentoso em graus que variam de 1 a 5 conforme a descrição clínica (grau 1 – leve; grau 2 – moderado; grau 3 – grave; grau 4 – risco de morte; grau 5 – morte). Um exemplo do CTCAE pode ser visualizado na figura 12 do Anexo.

Para os casos de baixa estatura, não foi utilizada a classificação do CTCAE pois a mesma gradua os eventos de acordo com a desaceleração de velocidade de crescimento, variável essa que não foi calculada. Da mesma forma, não foi utilizada tal classificação para os ET categorizados como Outros. Os resultados de densitometria óssea foram relatados como massa óssea adequada ou baixa, em acordo com as recomendações da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) (disponíveis em www.iscd.org). Os valores de referência para TSH no HCFMRP são 0,4 a 4,5 microUI/mL.

4.5. Análise de dados

Variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio-padrão, ou como mediana e valores máximo/mínimo; para variáveis binárias foram utilizadas proporções. Verificamos se houve associação entre variáveis como sexo, idade, era do tratamento e modalidades de tratamento recebidos e a incidência de efeitos tardios. Para as tabelas geradas com IMC nos 3 momentos de avaliação foi aplicado o teste de simetria (teste de McNemar); para as tabelas de efeitos tardios foi aplicado o teste exato de Fisher, e para a comparação entre as médias de Zscores foi utilizado o modelo linear de efeitos mistos.

Não foi possível calcular riscos relativos ou risco atribuível devido ao baixo número de eventos (efeitos tardios como alterações gonadais, renais, neoplasias secundárias, cardiotoxicidade, dentre outros). Foi utilizado o software SAS Versão 9.4, e considerados significativos os resultados com valores de $p < 0.05$.

4.6. Considerações éticas, conflitos de interesses e financiamento

O trabalho obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP (CAAE número 88479818.4.0000.5440) (figuras 13 a 16 do Anexo) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado aos participantes maiores de idade e aos pais ou responsáveis de todas as crianças (anexo 1). Para os pacientes que não compareceram às consultas, foi solicitada dispensa da assinatura do TCLE. Para crianças e adolescentes com capacidade de compreensão, foi aplicado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (anexo 2). Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar. Não houve financiamento por órgãos de fomento para este estudo.

5. RESULTADOS

5.1. Dados gerais

Dos 756 pacientes identificados inicialmente, 293 foram considerados elegíveis para o estudo segundo os critérios de inclusão, como evidencia o fluxograma na figura 2. Os outros 465 correspondem a:

- 272 óbitos;

- 94 indivíduos que perderam seguimento, não sendo possível contatá-los para participação no trabalho;
- 13 pacientes que foram transferidos para clínicas de adultos;
- 17 pessoas encaminhadas ao serviço de TCTH para transplante alogênico;
- 67 sujeitos que foram submetidos apenas a procedimentos cirúrgicos como modalidade terapêutica ou observação clínica (tratamento conservador).

Dentre os sujeitos elegíveis, 2 se recusaram a participar, e 46 não tiveram consultas no período do estudo (faltas consecutivas), não sendo possível recrutá-los. Assim, 245 pacientes foram incluídos, representando 93% dos elegíveis.

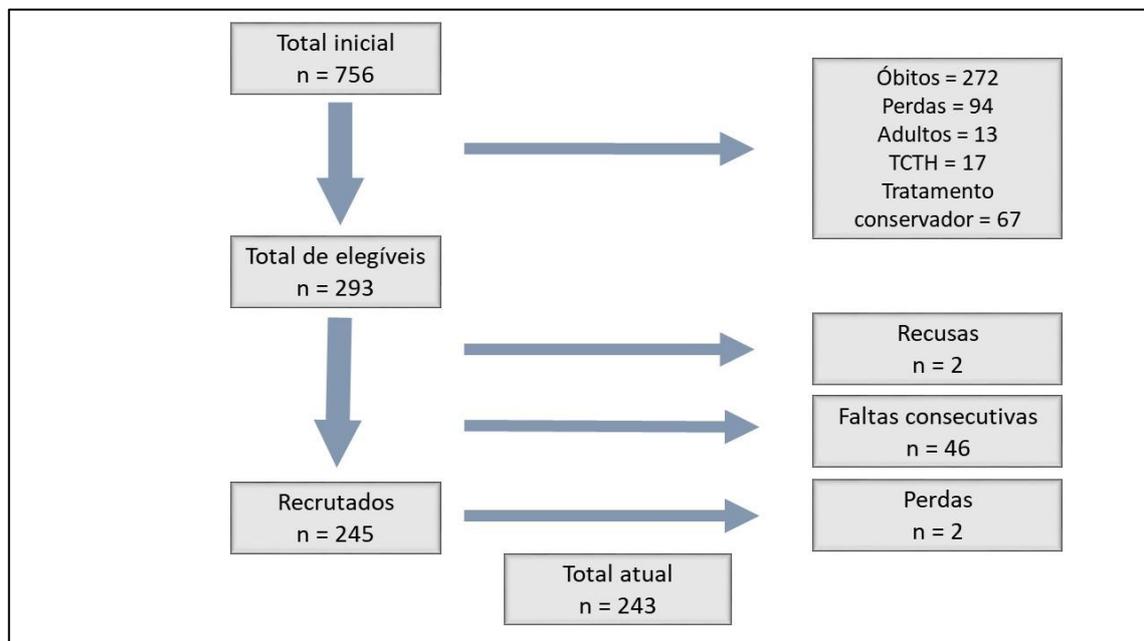


Figura 6: fluxograma de sujeitos de pesquisa. Fonte: elaboração própria. TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Dentre os 245 sujeitos incluídos, houve 2 perdas por óbito durante o estudo (tabela 3). Sessenta e seis por cento dos incluídos apresentavam os exames complementares solicitados completos; em 7,8% dos casos não havia nenhum exame complementar realizado e em 26,2% os exames estavam incompletos, de acordo com os que haviam sido solicitados.

A tabela 2 mostra os dados demográficos dos pacientes. A mediana de idade ao diagnóstico foi 7 anos (0,1-17), e de idade ao recrutamento foi 16 anos (2-31). O ano do diagnóstico variou de 2000 a 2017; 51,4% são do sexo masculino e 48,6% do sexo feminino. A respeito da procedência, 26,1% são da cidade de Ribeirão Preto,

São Paulo (SP); 66,1% procedem de outras cidades do estado de SP e 7,8% são de outros estados. A mediana do tempo de seguimento foi 8,5 anos (1-18,9).

Comorbidades foram relatadas em 7,3% dos pacientes, e incluem epilepsia, alfa talassemia, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, sibilância, hidrocefalia obstrutiva e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em 2,4% do grupo são registradas síndromes genéticas associadas, como Síndrome de Down (SD), Síndrome de Klinefelter, microduplicação do 22q11 e mutação germinativa do gene RB1.

LLA foi o diagnóstico mais frequente no grupo, com 23,3% dos casos (como demonstra a Figura 7), seguida pelos tumores de SNC que somam 16,3% dos casos e pelos linfomas (15,5%). Os tumores ósseos (osteossarcoma e sarcoma de Ewing) totalizam 11,4% dos casos; tumor de Wilms e outros tumores renais respondem por 9%, LMA engloba 8,6%, e os demais tumores, 15,9%.

Quanto ao tratamento recebido pelos pacientes, 42,8% utilizaram somente quimioterápicos; 25,3% receberam quimioterápicos e procedimentos cirúrgicos; e 24% receberam quimioterápicos, cirurgia e radioterapia, como evidencia a tabela 3. Os antineoplásicos mais utilizados foram antimetabólitos, antracíclicos, alcaloides da vinca e alquilantes. Cento e sessenta pacientes receberam antracíclicos, sendo a maioria destes (76,8%) com dose cumulativa até 360mg/m²; e o medicamento cardioprotetor dexrazoxano foi utilizado em 92,7% deles.

Dentre o subgrupo que recebeu radioterapia (33% do total de casos), os sítios irradiados com mais frequência foram crânio, crânio + neuroeixo e face; 71,5% dos indivíduos foram expostos a doses maiores que 40Gy; e a modalidade mais comumente utilizada foi a conformacional (61,7%). Apenas 2,8% dos pacientes realizaram TCTH autólogo.

Tabela 2: dados demográficos dos pacientes. Abreviaturas: São Paulo (SP). Fonte: elaboração própria.

Característica	N	%
Total de pacientes	245	100
Sexo		
<i>Masculino</i>	126	51,4
<i>Feminino</i>	119	48,6
Idade ao diagnóstico (anos)		
<i>0 a 4</i>	96	39,1
<i>5 a 9</i>	64	26,1
<i>10 a 14</i>	65	26,5
<i>15 a 18</i>	20	8,3
Idade atual		
<i>0 a 10</i>	52	21,3
<i>11 a 20</i>	140	57,1
<i>>20</i>	53	21,6
Ano do diagnóstico		
<i>2000-2009</i>	111	45,3
<i>2010-2017</i>	134	54,7
Tempo de seguimento (anos)		
<i>1 a 5</i>	72	29,3
<i>6 a 10</i>	81	33
<i>11 a 15</i>	76	31
<i>>15</i>	16	6,7
Procedência		
<i>Ribeirão Preto</i>	64	26,1
<i>Outras cidades SP</i>	162	66,1
<i>Outros estados</i>	19	7,8

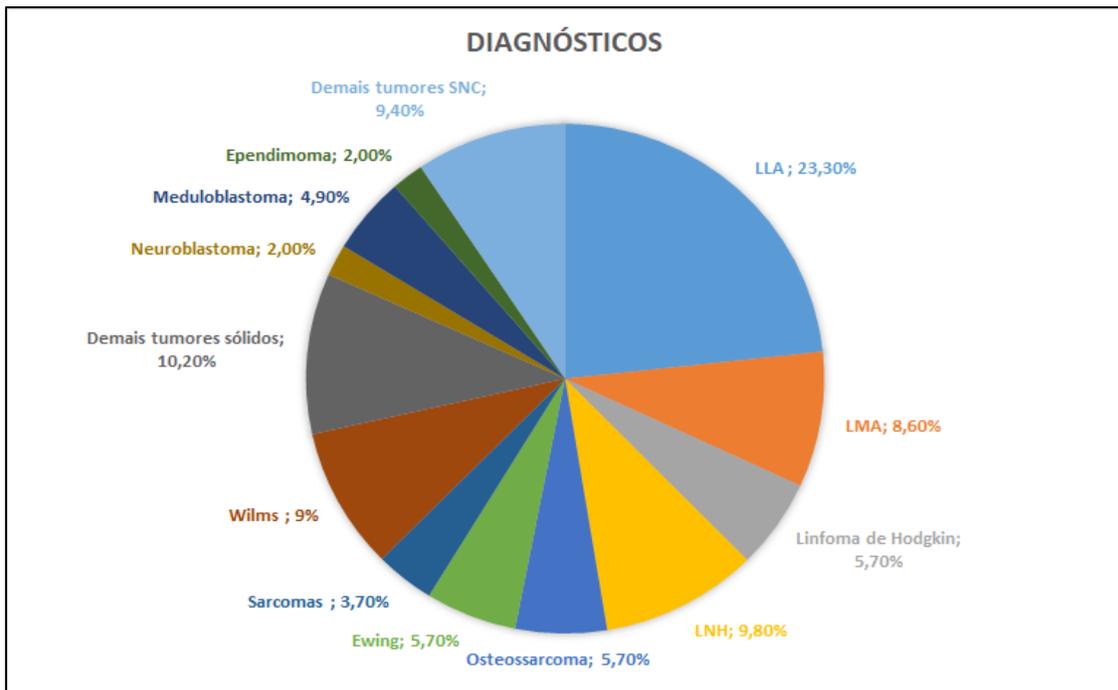


Figura 7: gráfico de distribuição de diagnósticos dos pacientes. Abreviaturas: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma não-Hodgkin (LNH), sistema nervoso central (SNC). Fonte: elaboração própria.

5.2. Efeitos tardios

A incidência cumulativa de ETs em toda a coorte foi 53,8%; e a taxa de incidência foi 0,08 eventos por pessoas/ano. Dentre os pacientes acometidos, a maior parte (60%) apresentou somente um ET, enquanto que 40% apresentaram 2 ou mais.

No gráfico demonstrado na figura 8, encontram-se as incidências de ETs por neoplasias de base. Os diagnósticos com maior incidência de ETs foram meduloblastoma, sarcoma de Ewing, demais tumores de SNC e rabdomiossarcoma.

Tabela 3: características clínicas dos pacientes incluídos. Abreviaturas: QT (quimioterapia), RT (radioterapia), CX (cirurgia), DP (desvio-padrão), Gy (Gray); IMRT (*Intensity-modulated radiotherapy*). TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas. Fonte: elaboração própria.

Característica	N	%
Tipo de tratamento		
<i>Só QT</i>	105	42,8
<i>QT + RT</i>	14	5,7
<i>QT + RT + CX</i>	59	24
<i>QT + CX</i>	62	25,3
<i>RT + CX</i>	5	2,2
Exposições terapêuticas		
<i>Actinomicinas</i>	27	11
<i>Alcaloides da vinca</i>	164	67
<i>Alquilantes</i>	129	52,6
<i>Antibióticos citotóxicos</i>	16	6,5
<i>Antimetabólitos</i>	188	76,7
<i>Antracíclicos</i>	160	65,3
<i>Asparaginase</i>	60	24,4
<i>Corticosteroides</i>	87	35,5
<i>Inibidores de topoisomerase</i>	115	47
<i>Platinas</i>	85	34,6
Dose acumulada de antracíclicos (mg/m²)		
<i>Média (DP)</i>		294,8 (151,7)
<i>0 a 360</i>	123	76,8
<i>>360</i>	37	23,2
Uso de cardioprotetor		
<i>Sim</i>	150	92,7
<i>Não</i>	11	7,3
Dose de radioterapia (Gy)		
<i>0 a 20</i>	5	7,1
<i>21 a 40</i>	15	21,4

>40	50	71,5
Modalidade de radioterapia		
<i>Conformacional</i>	50	61,7
<i>IMRT</i>	19	23,4
<i>Outras</i>	12	14,9
Campos de radioterapia		
<i>Crânio/ crânio + neuroeixo / face</i>	45	58,4
<i>Tórax/cervical</i>	19	24,6
<i>Abdome</i>	6	7,7
<i>Membros</i>	7	9,3
Realização de TCTH		
<i>Alogênico</i>	0	0
<i>Autólogo</i>	7	2,8
Status vital ao fim do estudo		
<i>Vivo</i>	243	99,2
<i>Óbito</i>	2	0,8

Os ET mais frequentes foram sobrepeso/obesidade (36,6%), perda auditiva (34%) e distúrbios da tireoide (32,8%) e, como é possível depreender da tabela 4, a maioria dos ET foi classificado como graus 1-2 (66%), pelo instrumento CTCAE. Foi assinalado o número de pacientes avaliados (tabela 4) para cada efeito tardio, pois os exames de triagem variam de acordo com as exposições terapêuticas que o indivíduo sofreu, e houve pacientes com os exames recomendados incompletos, como mencionado anteriormente.

Sarcoma de Ewing foi o diagnóstico com maior incidência de alterações renais; meduloblastoma teve maior frequência de alterações de DMO, distúrbios da tireoide e baixa estatura; e osteossarcoma apresentou maior proporção de casos de perda auditiva (conforme tabela 25 do apêndice).

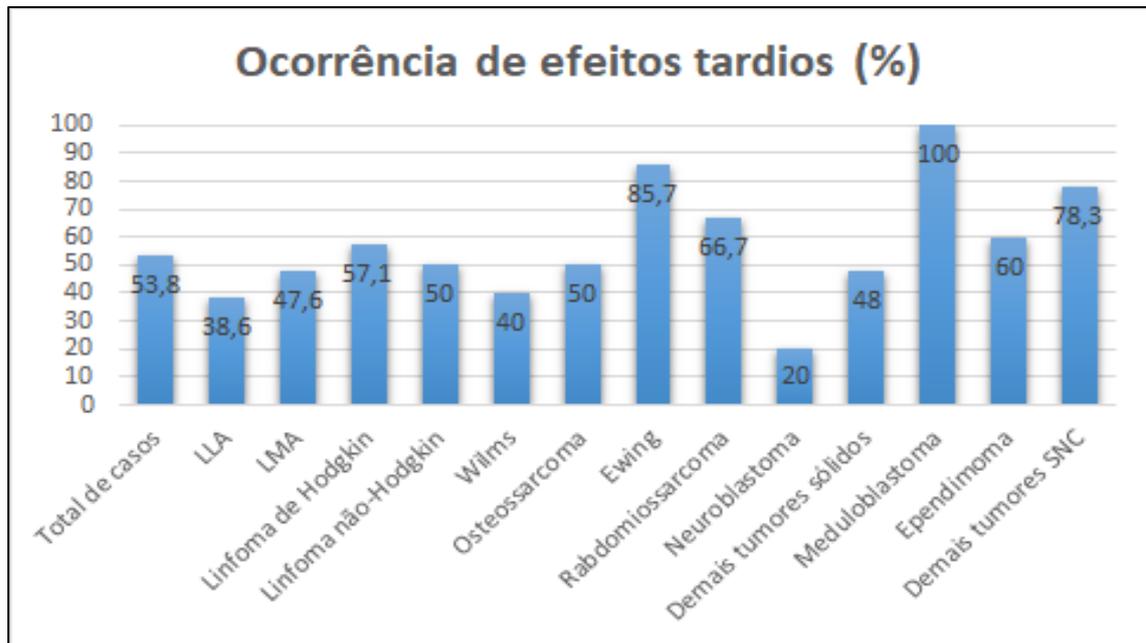


Figura 8: gráfico de incidência de efeitos tardios por doença. Abreviaturas: LLA (leucemia linfóide aguda), LMA (leucemia mieloide aguda). Fonte: elaboração própria.

Tabela 4: incidências de efeitos tardios específicos, total de indivíduos avaliados e classificação de gravidade de acordo com CTCAE. Graus 1-2: leve- moderado; graus 3-4: grave – ameaçador à vida. Abreviações: DMO (densidade mineral óssea); Fonte: elaboração própria.

Efeito tardio	Total avaliado (n)	Incidência n (%)	Graus 1-2 (%)	Graus 3-4 (%)
<i>Sobrepeso/obesidade</i>	245	84 (36,6)	66,6	33,3
<i>Perda auditiva</i>	44	15 (34)	80	20
<i>Distúrbios de tireoide</i>	67	22 (32,8)	100	0
<i>Alteração de DMO</i>	43	5 (11,6)	100	0
<i>Baixa estatura</i>	245	24 (9,9)	-	-
<i>Outros</i>	245	23 (9,3)	-	-
<i>Alterações renais</i>	145	13 (8,9)	100	0
<i>Alterações gonadais</i>	73	4 (5,4)	50	50
<i>Neoplasias secundárias</i>	245	4 (1,6)	0	100
<i>Cardiotoxicidade</i>	157	1 (0,6)	100	0

5.3. Fatores de risco e associação entre variáveis

Não houve associação entre variáveis como idade ao diagnóstico, sexo e era de tratamento e incidência de efeitos tardios. Dentre os tipos de tratamento, identificamos associação entre a realização de radioterapia e a incidência de efeitos tardios, especialmente alterações de tireoide e baixa estatura, de acordo com as tabelas 5, 6 e 7 abaixo e 26 a 29 do apêndice. Não houve associação entre o tipo de radioterapia (conformacional, *Intensity-modulated radiotherapy* [IMRT] ou outros) e a incidência de ET (tabela 30 do apêndice).

Tabela 5: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram ET

Radioterapia X ET			
Radioterapia	ET		
N (%)	Sim	Não	Total
Sim	57 73.08	21 26.92	78
Não	75 44.91	92 55.09	167
Total	132	113	245

Teste exato de Fisher: p-valor <0,01

Tabela 6: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram alterações de tireoide.

Radioterapia	Alterações de tireoide		
N (%)	Sim	Não	Total
Sim	19 24.36	59 75.64	78
Não	1 0.60	166 99.40	167
Total	20	225	245

Não disponíveis = 7

Teste exato de Fisher: p-valor < 0,01

Tabela 7: frequência de indivíduos que realizaram radioterapia e apresentaram baixa estatura.

Radioterapia	Baixa estatura			
	Frequência	Sim	Não	Total
Sim		20 25.64	58 74.36	78
Não		6 3.59	161 96.41	167
Total		26	219	245
Não disponíveis = 7				
Teste exato de Fisher: p-valor < 0,01				

5.4. Sobrepeso e obesidade

Na tabela 8, estão demonstradas as prevalências de sobrepeso, obesidade e excesso de peso nos diferentes momentos: ao diagnóstico, após o tratamento e na avaliação mais recente. Na tabela 9, é possível verificar as neoplasias com maior prevalência de sobrepeso e obesidade na avaliação mais recente dos pacientes, correspondendo a ependimoma, demais tumores de SNC e sarcoma de Ewing.

A respeito da prevalência de sobrepeso e obesidade de acordo com as faixas etárias, na avaliação mais recente, temos o seguinte:

- Na faixa de 0 a 4 anos: 33,4% dos pacientes com sobrepeso;
- Na faixa de 5 a 9 anos: 25,8% dos indivíduos com sobrepeso, e 25,8% obesos;
- Na faixa de 10 a 19 anos: 21,3% dos sujeitos com sobrepeso, e 12,8% obesos;
- Na faixa de 20 anos ou mais: 29% dos participantes com sobrepeso, e 9,6% obesos.

Tabela 8: prevalência de sobrepeso, obesidade e excesso de peso nos diferentes momentos: ao diagnóstico, após o tratamento e na última avaliação disponível. Fonte: elaboração própria.

	Sobrepeso	Obesidade	Excesso de peso
Ao diagnóstico	13,4	9,4	22,8
Após o tratamento	22,4	14,6	37
Última avaliação	24,4	12,2	36,6

Tabela 9: prevalência de sobrepeso e obesidade dentre as neoplasias estudadas.

Neoplasia de base	Total (n)	Sobrepeso n (%)	Obesidade n (%)
<i>LLA</i>	57	8 (14)	8 (14)
<i>LMA</i>	21	7 (33,3)	3 (14,2)
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	14	3 (21,4)	2 (14,2)
<i>Linfoma não-Hodgkin</i>	24	5 (20,8)	4 (16,6)
<i>Wilms</i>	22	6 (27,2)	2 (9)
<i>Osteossarcoma</i>	14	2 (14,2)	1 (7,1)
<i>Ewing</i>	14	6 (42,8)	2 (14,2)
<i>Rabdomiossarcoma</i>	9	2 (22,2)	0
<i>Neuroblastoma</i>	5	1(20)	0
<i>Demais tumores sólidos</i>	25	4 (16)	1 (4)
<i>Meduloblastoma</i>	12	5 (41,6)	1 (8,3)
<i>Ependimoma</i>	5	2 (40)	1 (20)
<i>Demais tumores SNC</i>	23	9 (39,1)	4 (18,1)

Abreviaturas: LLA (leucemia linfocítica aguda), LMA (leucemia mieloide aguda). Fonte: elaboração própria.

A média dos Zscores de IMC ao diagnóstico foi 0,11 (DP = 1,56), após o tratamento foi 0,64 (DP = 1,35) e na última avaliação 0,48 (DP = 1,36), conforme tabela 31 do apêndice. Ainda, na tabela 10, foi feita a comparação entre essas médias, evidenciando um aumento nas médias dos momentos após o tratamento e na avaliação mais recente, em relação ao diagnóstico.

Tabela 10: comparação entre as médias dos Zscores de IMC entre os momentos pré-tratamento, após o tratamento e na avaliação mais recente (atual)

Comparação	Diferença entre médias	IC 95%	p-valor
<i>Pós - Pré</i>	0,55	0,39 - 0,71	<0,01
<i>Atual - Pré</i>	0,39	0,22 - 0,55	<0,01
<i>Atual - Pós</i>	-0,16	-0,31 - -0,006	0,04

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança.

Nas figuras 9 e 10, temos *boxplots* mostrando a distribuição geral dos Zscores de IMC e de acordo com as faixas etárias de 0-4, 5-9, 10-19 e 20 anos ou mais. Deles, é possível depreender a tendência de aumento das médias dos Zscores de IMC, especialmente nas faixas etárias de 0-4, 5-9 anos e acima de 20 anos.

A partir das tabelas 11 e 12, pode-se deduzir ainda que, dentre os pacientes eutróficos ao diagnóstico, mais de 20% deles evoluíram com sobrepeso ou obesidade após o tratamento; e também que, dentre os indivíduos já com excesso de peso ao diagnóstico, a grande maioria permaneceu nessa classificação. Nas tabelas 32 a 39 do Apêndice, é possível depreender conclusões semelhantes nas subdivisões por faixas etárias, embora em alguns casos o número de eventos seja pequeno para permitir testes de hipóteses.

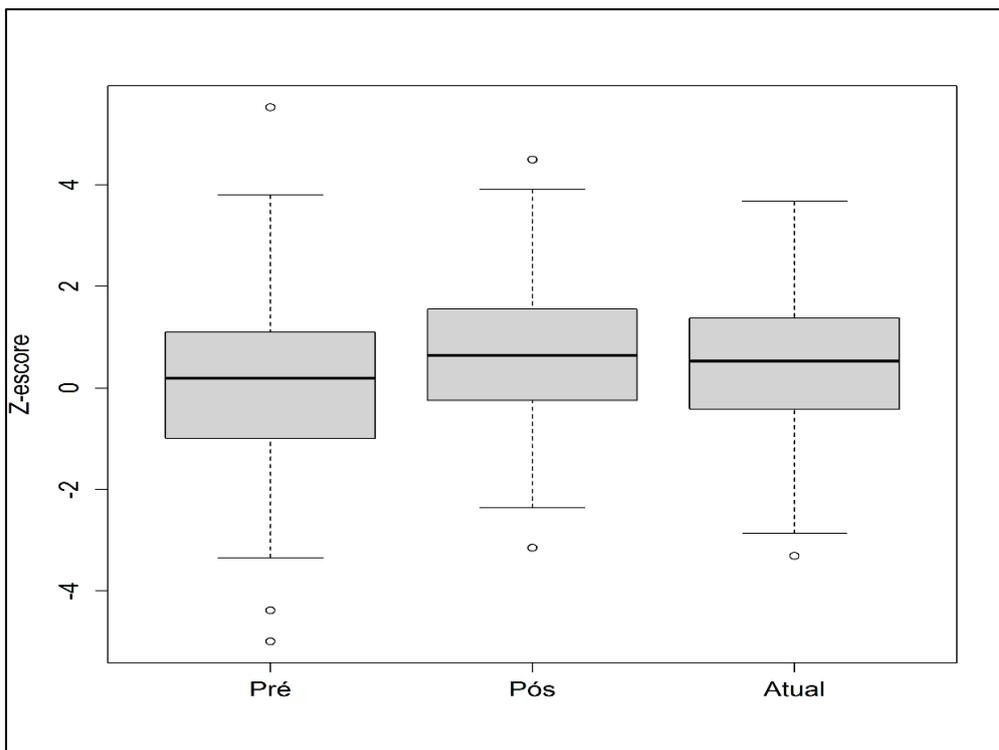


Figura 9: *boxplot* mostrando a distribuição geral dos Zscores de IMC da população nos 3 momentos de avaliação: ao diagnóstico, pós tratamento e na avaliação mais recente.

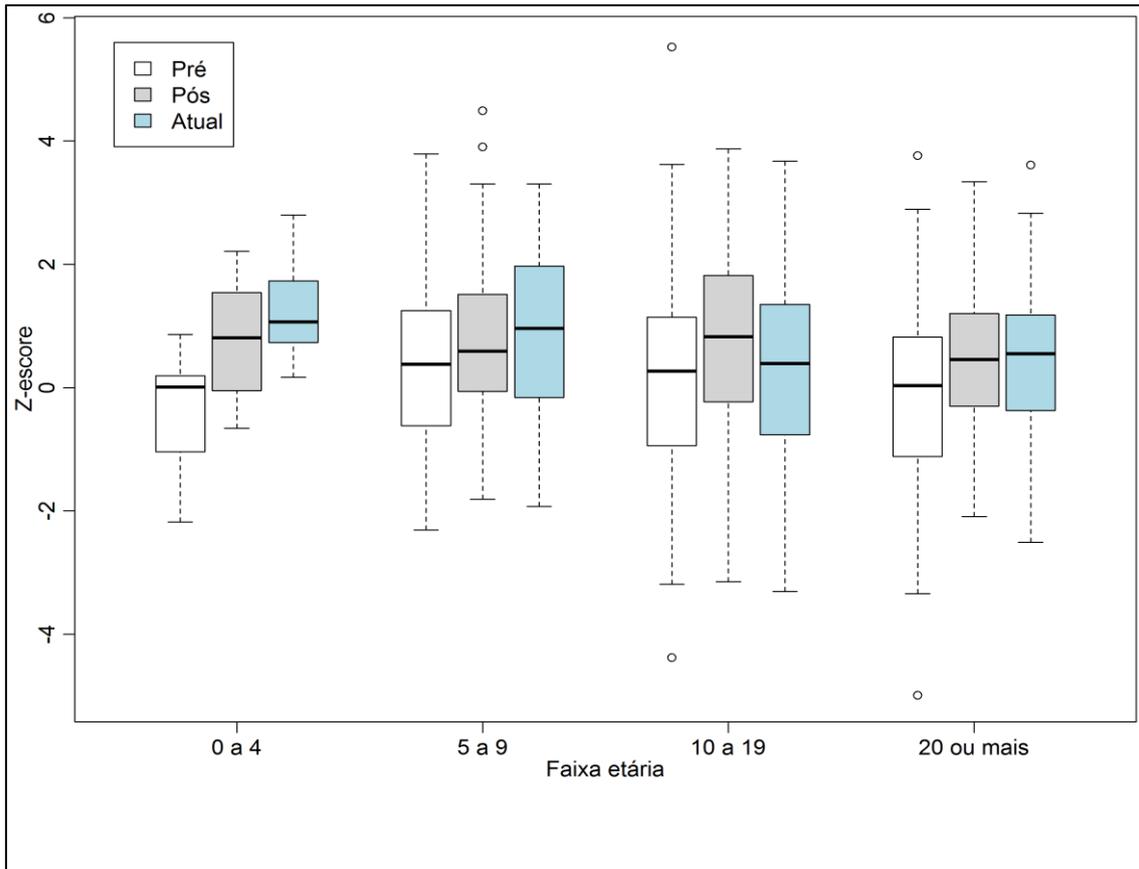


Figura 10: *boxplot* mostrando a distribuição dos Zscores de IMC de acordo com as faixas etárias 0-4, 5-9, 10-19 e 20 anos ou mais.

Tabela 11: classificação do Zscore de IMC dos indivíduos em eutrofia, magreza, sobrepeso ou obesidade nos momentos Pré (ao diagnóstico) e pós tratamento.

	Pré		Pós		
	N (%)	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	Obesidade
Eutrofia	108	2	30	2	142
	76.06	1.41	21.13	1.41	
Magreza	12	4	2	1	19
	63.16	21.05	10.53	5.26	
Sobrepeso	7	0	14	11	32
	21.88	0.00	43.75	34.38	
Obesidade	2	0	2	19	23
	8.70	0.00	8.70	82.61	
Total	129	6	48	33	216

Eventos não disponíveis = 29

Teste de McNemar: p-valor < 0,01

Tabela 12: classificação do Zscore de IMC dos indivíduos em eutrofia, magreza, sobrepeso ou obesidade nos momentos Pré (ao diagnóstico) e Atual (avaliação mais recente). Teste de McNemar: p-valor < 0,01

Pré	Atual				Total
	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	Obesidade	
N (%)					
Eutrofia	98 69.01	5 3.52	31 21.83	8 5.63	142
Magreza	10 52.63	4 21.05	4 21.05	1 5.26	19
Sobrepeso	12 37.50	0 0.00	12 37.50	8 25.00	32
Obesidade	5 21.74	0 0.00	6 26.09	12 52.17	23
Total	125	9	53	29	216
Eventos não disponíveis = 29					

Teste de McNemar: p-valor < 0,01

5.5. Perda auditiva

Foram triados para perda auditiva indivíduos tratados com derivados de platina e/ou radioterapia de crânio/face, portadores de diagnósticos como osteossarcoma, sarcoma de Ewing, rabiomiossarcoma, demais tumores sólidos, meduloblastoma e demais tumores de SNC. Dentre os 44 pacientes avaliados com audiometria tonal, 15 deles (34%) apresentaram perda auditiva, descrita como neurosensorial em 12 pacientes, mista em 2 e anacusia em 1 caso. Quanto à gravidade, 80% dos atingidos apresentou perda leve ou moderada (graus 1 e 2 do CTCAE).

Dentre os pacientes com osteossarcoma, 35,7% apresentaram perda auditiva; e ainda 22,2% dos sujeitos com rabiomiossarcoma e 16% daqueles com demais tumores sólidos, como podemos visualizar na tabela 13 abaixo.

5.6. Distúrbios de tireoide

Vinte e dois pacientes (32,8%) de 67 triados com exames laboratoriais foram diagnosticados com distúrbios de tireoide, sendo 21 com hipotireoidismo e 1 com hipertireoidismo. Não foram relatados tumores de tireoide em nossa coorte até o momento. A totalidade dos casos foi categorizada como leve ou moderada na classificação do CTCAE. Meduloblastoma foi o diagnóstico com maior incidência de

alterações de tireoide (75%), seguido por linfoma de Hodgkin (42,8%), como é possível observar na tabela 14 que segue.

Tabela 13: incidência de perda auditiva dentre indivíduos de diferentes tumores.

Diagnóstico	Total n (%)	Perda auditiva n (%)
<i>Osteossarcoma</i>	14 (100)	5 (35,7)
<i>Sarcoma de Ewing</i>	14 (100)	1 (7,1)
<i>Rabdomiossarcoma</i>	9 (100)	2(22,2)
<i>Demais tumores sólidos</i>	25 (100)	4 (16)
<i>Meduloblastoma</i>	12 (100)	1 (8,3)
<i>Demais tumores SNC</i>	23 (100)	2 (8,6)

Tabela 14: incidência de distúrbios de tireoide dentre indivíduos de cada diagnóstico.

Diagnóstico	Total n (%)	Distúrbios de tireoide n %
<i>Meduloblastoma</i>	12 (100)	9 (75)
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	14 (100)	6 (42,8)
<i>Ependimoma</i>	5 (100)	1 (20)
<i>Demais tumores SNC</i>	23 (100)	3 (13)
<i>Demais tumores sólidos</i>	25 (100)	3 (12)

5.7. Alterações de DMO

Pacientes com história de exposição a antimetabólitos em altas doses, corticosteroides de uso prolongado ou radioterapia ao EHH realizaram *screening* para redução de DMO por meio de densitometria óssea. Tivemos 5 casos de massa óssea inadequada dentre 43 indivíduos avaliados, correspondendo a 11,6%, dentre neoplasias como LLA, meduloblastoma e osteossarcoma. Todos os casos foram classificados como leve ou moderado na classificação de gravidade.

5.8. Baixa estatura

Todos os 245 participantes tiveram peso e estatura aferidos e IMC calculados. Em vinte e quatro deles (9,9%), foi constatada baixa estatura. Meduloblastoma foi a neoplasia com maior incidência (58,3%), seguida por demais tumores de SNC (30,4) e rabdomiossarcoma (30,4%), conforme demonstra a tabela 15 a seguir. Conforme mencionado anteriormente, não foi utilizado o score de gravidade do CTCAE para baixa estatura, já que não foi possível calcular a velocidade de crescimento. Houve associação entre a realização de radioterapia e a ocorrência de baixa estatura.

Tabela 15: incidência de baixa estatura dentre indivíduos de cada diagnóstico

Diagnóstico	Total n (%)	Baixa estatura n (%)
<i>Meduloblastoma</i>	12 (100)	7 (58,3)
<i>Demais tumores de SNC</i>	23 (100)	7 (30,4)
<i>Rabdomiossarcoma</i>	9 (100)	2(22,2)
<i>Ependimoma</i>	5 (100)	1 (20)
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	14 (100)	2 (14,2)
<i>Sarcoma de Ewing</i>	14 (100)	1 (7,1)
<i>Wilms</i>	22 (100)	1 (4,5)
<i>Demais tumores sólidos</i>	25 (100)	1 (4)
<i>LLA</i>	57 (100)	2 (3,5)

5.9. Outros

Em 9,3% dos pacientes, foram registrados ET classificados como Outros, que não estavam entre os objetivos do estudo, e incluem: mola hidatiforme, óbito fetal, doença pulmonar restritiva, hipertensão arterial, bronquiolite obliterante, alteração de campo visual, acidente vascular encefálico (AVE), déficit cognitivo, osteonecrose de cabeça de fêmur, retite actínica por radioterapia, puberdade precoce, cirrose biliar e hipopituitarismo, sendo que este último foi identificado em 5,3% da coorte.

5.10. Alterações renais

Foi feita a triagem para alterações renais nos pacientes com tumores renais, nos que utilizaram alquilantes, antimetabólitos em doses altas, derivados de platina e/ou receberam radioterapia abdominal. Entre 145 indivíduos testados, 13 apresentaram alterações renais (8,9%), que incluem 9 casos de alterações em urina

rotina (glicosúria, proteinúria etc.), 3 casos de síndrome de Fanconi e 2 casos de lesão renal crônica. Sarcoma de Ewing se destaca com 50% dos casos com distúrbios renais, seguido por rabdomiossarcoma (11,1%), tumor de Wilms (9%), demais tumores sólidos (8%) e LLA (1,7%). Todos os casos foram categorizados como leves a moderados pelo CTCAE.

5.11. Alterações gonadais

As alterações gonadais foram pesquisadas em pacientes que utilizaram alquilantes e/ou realizaram radioterapia pélvica ou de crânio, para doenças como LLA, sarcoma de Ewing, tumores de SNC, dentre outros. Houve 4 casos entre 73 triados, correspondendo a 5%, com diagnósticos de base de linfoma de Hodgkin, sarcoma de Ewing e meduloblastoma. Dois deles apresentaram-se com azoospermia e foram portanto classificados como graus 3-4 do CTCAE, um caso se apresentou como insuficiência ovariana precoce e um caso como hipogonadismo hipergonadotrófico em indivíduo do sexo masculino.

5.12. Neoplasias secundárias

Quanto às neoplasias secundárias, todos os pacientes incluídos foram triados por meio de história clínica e exame físico. A incidência foi 1,6% em toda a coorte, representados por casos de meningioma de foice cerebelar associado com exposição a radioterapia de crânio e LNH associados a exposição a quimioterápicos, com tempo médio de latência de 4,7 anos. Não houve casos, até o momento, de SMD ou LMA secundárias ao tratamento.

5.13. Cardiotoxicidade

Dentre 157 indivíduos triados com ecocardiograma por exposição a antracíclicos ou radioterapia mediastinal/torácica, apenas um (0,6%) apresentou cardiotoxicidade provavelmente relacionada a radioterapia mediastinal após tratamento para tumor de Wilms. Trata-se de caso de dilatação leve do átrio esquerdo e insuficiência tricúspide leve, que foi classificado como grau 1 pelo CTCAE.

6. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta os resultados de uma coorte de 245 SCIs em um centro de referência em oncologia pediátrica, realizado após os anos 2000 no Brasil. A distribuição de tumores em nossa população está em acordo com dados epidemiológicos de câncer infantil (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2017) (WARD et al., 2014), sendo a LLA e os tumores de SNC os mais frequentes.

A SG observada foi de 63,7%. Devemos considerar que a pesquisa aos sistemas do HCFMRP foi feita por meio do CID-10, e sujeitos podem não ter sido encontrados por falhas nesse processo. Além disso, há pacientes que recebem tratamentos cirúrgicos em outras clínicas e não são referenciados para a oncologia pediátrica. Tais questões podem ter subestimado o número de participantes em potencial e também a taxa de sobrevida encontrada.

Apenas 7% dos pacientes apresentavam comorbidades anteriores ao tratamento antineoplásico, o que pode indicar que as complicações crônicas relatadas como ETs realmente surgiram após e em decorrência da terapia recebida.

Síndromes genéticas associadas foram registradas em 2,4% dos pacientes, representadas por SD, Síndrome de Klinefelter, microduplicação do 22q11 e mutação germinativa do gene RB1. Avaliação genética dos pacientes não é feita de forma rotineira no serviço e, assim, a proporção de pacientes com síndromes genéticas ou de predisposição a câncer pode estar subestimada.

A prevalência de síndromes de predisposição a câncer é bastante variável em oncologia pediátrica, a depender do tipo de tumor avaliado. Para neoplasias como LLA e neuroblastoma, fica na faixa de 1 a 10% dos casos, mas pode chegar a 50% em doenças como carcinoma de plexo coróide, glioma de vias ópticas e retinoblastoma, e até 80% dos casos de tumores adrenocorticais no Brasil (PIZZO et al., 2015; MERMEJO et al., 2014).

Como parte do tratamento preconizado por protocolos clínicos, a maioria dos indivíduos recebeu classes de quimioterápicos como antracíclicos, alquilantes, antimetabólitos e derivados de platina, e um terço dos pacientes foi exposto à radioterapia. Tais eventos têm sido associados, em numerosas publicações, à possibilidade de desenvolver múltiplas sequelas como insuficiência cardíaca congestiva, neoplasias secundárias, disfunção tubular renal, infertilidade, alterações de DMO, baixa estatura, obesidade e perda auditiva (PIZZO et al., 2015).

Em nossa casuística, a incidência de pelo menos um ET foi 53,8%, e os mais comuns foram sobrepeso/obesidade, perda auditiva e distúrbios de tireoide. Os ET foram considerados graves em aproximadamente um terço dos casos, em consonância com a análise retrospectiva feita por Oeffinger e colaboradores (OEFFINGER et al., 2006).

Existem poucos levantamentos publicados sobre incidência ou prevalência de efeitos tardios no Brasil; na tabela 40 do anexo, encontra-se uma comparação entre os principais estudos encontrados. Nóbrega (NÓBREGA, 2014), no interior do estado de SP, encontrou incidência de ETs semelhante à do nosso estudo (52,6%) numa população de 38 sobreviventes com LLA, tendo sido analisadas alterações cardiovasculares, endócrinas, musculoesqueléticas e neurológicas.

Já o trabalho de Souza (SOUZA, 2010) identificou ETs em 53,8% de indivíduos tratados de Linfoma de Hodgkin na cidade de São Paulo, abrangendo distúrbios endócrinos, musculoesqueléticos e pulmonares. Embora tenha abordado apenas uma neoplasia, a incidência se mostrou coincidente à de nosso estudo. Também incluindo somente sobreviventes de Linfoma de Hodgkin, com tempo médio de seguimento 6,9 anos, Gatiboni reportou incidência de complicações musculoesqueléticas, pulmonares, endócrinas e neoplasias secundárias em 35,3% de sua coorte (GATIBONI, 2014).

Em seu estudo com 62 sobreviventes de tumores como LLA, linfomas, neuroblastoma, tumor de Wilms, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, dentre outros, conduzido no interior de SP, Livinalli et al (2019) relataram 27,4% de ETs como problemas cardiovasculares, endócrinos, osteomusculares, renais e auditivos. Foi utilizada a classificação de gravidade do CTCAE e, de modo concordante ao nosso trabalho, a maioria dos efeitos adversos tardios foi categorizado como leve ou moderado (LIVINALLI et al., 2019).

Não foram encontrados trabalhos publicados na América Latina sobre incidência de ETs. Em Nova Délhi, na Índia, Seth e colaboradores avaliaram 300 SCIs de 5 anos, e descreveram complicações leves em 23% deles (baixa estatura ou magreza), moderadas em 13% (hepatite B, disfunção miocárdica, azoospermia e hipotireoidismo), e graves em 2% da coorte (disfunção hepática, déficit cognitivo e óbito) (SETH et al., 2017).

Ozono e colaboradores realizaram um levantamento por meio de questionário no Japão com 189 SCIs e, destes, 66% relataram problemas físicos como redução de

acuidade visual, perda auditiva, anormalidades dentárias, alterações de urinálise, osteoporose, atraso puberal, dentre outros (OZONO et al., 2014). Na Alemanha, outro estudo feito em dois centros de tratamento oncológico, com 220 sobreviventes, identificou ETs em 64,1% dos casos (GEBAUER et al., 2018), como alterações endócrinas, neurológicas, metabólicas e psiquiátricas. No presente trabalho, demonstramos uma incidência de ETs menor do que a relatada nas publicações supracitadas, fato que poderia ser explicado pelo menor número de complicações avaliadas em nossa coorte e por diferenças metodológicas.

A estratégia utilizada nos protocolos atuais em oncologia pediátrica é a terapia adaptada ao risco, de modo que pacientes com menor probabilidade de recaída recebam terapia pouco intensa, minimizando assim o potencial tóxico, especialmente para LLA (PIZZO et al., 2015). Dessa forma, ao longo das últimas décadas, houve uma redução da intensidade do tratamento, com menor exposição a radioterapia e diminuição de doses acumuladas de alguns quimioterápicos, principalmente para LLA, tumor de Wilms e linfoma de Hodgkin (ARMSTRONG et al., 2016).

Trabalhos recentes mostram impacto positivo dessa redução de intensidade, com mortalidades tardias por causas relacionadas ao tratamento e risco de neoplasias secundárias progressivamente inferiores aos protocolos das décadas de 1970-1980, e expectativa de toxicidade mais baixa no geral (ARMSTRONG et al., 2016). Entretanto, em nosso estudo, não foi observada diminuição importante na incidência de ET comparado a coortes de outros países dos anos 1990. Devemos considerar que estamos em um país emergente, que a modalidade de radioterapia mais utilizada foi a conformacional (modalidade que possui potencial importante de sequelas tardias) e que o tratamento para alguns tumores de SNC e sarcomas ósseos se mantém agressivo.

As doenças associadas com maior incidência de ETs em nosso estudo foram meduloblastoma, sarcoma de Ewing, demais tumores de SNC e rabdomyossarcoma. O tratamento de grande parcela dos tumores de SNC envolve doses altas de radioterapia, e quimioterapia agressiva (eventualmente com uso de TCTH autólogo) em muitos casos. Portanto os sobreviventes estão sujeitos à ocorrência de múltiplos ET neuroendócrinos, metabólicos, odontológicos, visuais, auditivos, neurocognitivos, dentre outros (SEELER et al., 2020).

Em uma pesquisa realizada na Polônia, por meio de dados clínicos obtidos de um registro nacional de ET, foram incluídos 1761 SCI com vários tumores. As maiores

incidências de complicações crônicas foram relatadas entre os indivíduos tratados de tumores de SNC, como por exemplo: distúrbios de tireoide (50%), perda auditiva (53,1%), baixa estatura/obesidade (43,8%), alterações de massa óssea (23,4%) e disfunções neurológicas (73,4%) (KRAWCZUK-RYBAK et al., 2018).

Na coorte *StJude LifeTime*, que registrou 3010 sobreviventes de mais de 10 anos fora de tratamento acompanhados no SJCRH, aqueles que trataram tumores de SNC apresentaram a maior carga cumulativa de complicações tardias, como desfechos cardiovasculares, endócrinos, auditivos e neoplasias secundárias (BHAKTA et al., 2017).

Os sobreviventes de sarcomas, ao exemplo do sarcoma de Ewing, estão sob risco para complicações como cardiotoxicidade, neoplasias secundárias, alterações musculoesqueléticas e renais, associados a procedimentos cirúrgicos, à exposição a radioterapia e a altas doses de quimioterápicos tais como alquilantes, antracíclicos e derivados de platina. Em 404 sobreviventes de sarcoma de Ewing do CCSS, tratados entre 1970 e 1986, foi reportada incidência cumulativa de neoplasias secundárias de 24% em 35 anos, dentre elas osteossarcoma, LMA e câncer de mama. Além disso, a incidência cumulativa de qualquer complicação crônica foi 84,6% em 30 anos, sendo as principais cardiotoxicidade e alterações musculoesqueléticas (MARINA et al., 2017). Dentre nossos sobreviventes de sarcoma de Ewing, 50% deles desenvolveram alterações renais.

No presente trabalho, houve associação entre a realização de radioterapia e a ocorrência de efeitos tardios, especialmente alterações de tireoide e baixa estatura. A radiação ionizante interage com componentes intracelulares, produzindo tanto efeitos diretos no ácido desoxirribonucleico (DNA) quanto efeitos indiretos mediados pela ionização da água, levando a danos ao material genético que podem ser letais ou subletais às células. Como os mecanismos de reparo de DNA em células tumorais não são eficientes, estas geralmente evoluem para morte celular após serem irradiadas. Já os tecidos sadios podem sofrer lesões agudas e/ou a longo prazo (PIZZO et al., 2015).

Há décadas, a radioterapia tem sido utilizada como pilar importante do tratamento antineoplásico de diversos tumores, como meduloblastoma, ependimoma, linfoma de Hodgkin, sarcomas ósseos e de partes moles, dentre outros. Todavia, também tem sido implicada na ocorrência de vários ET, como neoplasias benignas e malignas secundárias, déficit cognitivo, alterações auditivas, visuais e odontológicas, distúrbios

hormonais como DGH, hipotireoidismo, puberdade precoce, obesidade, redução de DMO, e ainda disfunções em diferentes órgãos (BOWERS et al., 2013) (COURA et al., 2016).

Nos últimos 20 anos, algumas estratégias para reduzir a toxicidade associada à radioterapia vem sendo empregadas, como a diminuição de dose ou omissão do uso dessa modalidade, e o uso de técnicas que entregam doses menores de radiação aos tecidos saudáveis, como é o caso da IMRT e da radioterapia por feixe de prótons (PIZZO et al., 2015).

Em Mumbai, na Índia, Jalali e colaboradores publicaram um ensaio clínico realizado com 200 portadores de tumores cerebrais de baixo grau ou benignos em progressão, na faixa de 3 a 25 anos, que foram randomizados para receber radioterapia conformacional estereotáxica (RCE) ou radioterapia convencional (RC), com dose de 54Gy. Os scores do coeficiente de inteligência foram significativamente superiores naqueles tratados com RCE, e a incidência cumulativa de distúrbios neuroendócrinos foi menor nesse grupo, em comparação com o grupo que recebeu RC, sem diferenças na sobrevida (JALALI et al., 2017).

6.1. Sobrepeso e obesidade

Em nosso estudo, encontramos 36,6% dos indivíduos com excesso de peso, correspondendo a 24,4% com sobrepeso e 12,2% obesos na última avaliação. Os tumores com maior proporção de excesso de peso foram tumores de SNC, leucemias, linfomas e sarcoma de Ewing. Demonstramos que houve aumento das médias dos Zscores de IMC nos momentos pós tratamento e atual em relação ao momento do diagnóstico, fato notado particularmente nas faixas etárias de 0 a 4, 5 a 9, e acima de 20 anos. Observamos ainda que cerca de 20% dos pacientes eutróficos ao diagnóstico evoluíram com sobrepeso ou obesidade após o tratamento; e também que os indivíduos que já se apresentaram com excesso de peso ao diagnóstico tendem a permanecer nessa classificação.

De acordo com a última publicação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) sobre o estado nutricional de crianças e adolescentes brasileiros, nos anos de 2008 e 2009, a frequência de sobrepeso e obesidade na faixa etária de 5 a 9 anos era, respectivamente, de 19,2% e 14,3%; já na população de 10 a 19 anos,

a frequência de sobrepeso foi 15,6% e de obesidade foi 4,9%; não foram descritos dados referentes à população de 0 a 4 anos (POF, 2010). Na tabela 16 que segue, comparamos essas prevalências com as de nosso trabalho. Podemos concluir que a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de nossa casuística é maior do que da população brasileira, corroborando o que muitos trabalhos têm demonstrado sobre o excesso de peso em SCI.

Tabela 16: comparação entre prevalências de sobrepeso e obesidade entre a população do nosso estudo e a população brasileira.

Faixa etária	Presente estudo		População brasileira	
	Sobrepeso (%)	Obesidade (%)	Sobrepeso (%)	Obesidade (%)
5-9 anos	25,8	25,8	19,2	14,3
10-19 anos	21,3	12,8	15,6	4,9

Um estudo realizado na cidade de Sorocaba, SP, com 680 estudantes na faixa etária de 7 a 11 anos, reportou prevalência de sobrepeso de 13,1% e de obesidade 9%. Comparando as prevalências de nossa coorte com as desse trabalho, também podemos considerar nossa população com proporção maior de crianças com excesso de peso (MAZARO et al., 2011).

Em 2019, 34,9% da população brasileira adulta (18 anos ou mais) estava com sobrepeso, sendo 23% na faixa de 18 a 24 anos e 33,9% na faixa de 25 a 39 anos; e 26,8% com obesidade, correspondendo a 10,7% na faixa de 18 a 24 anos, e 23,7% na faixa de 25 a 39 anos de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do IBGE (PNS, 2020). Em nossa casuística, encontramos 29% dos adultos com sobrepeso e 9,6% com obesidade. Considerando que a idade de nossa população adulta variou de 20 a 31 anos, podemos considerar então a prevalência de sobrepeso e obesidade semelhante à da população brasileira.

A tabela 17 mostra uma comparação entre os estudos encontrados envolvendo o excesso de peso após o tratamento de câncer infanto-juvenil, e a primeira linha corresponde ao presente trabalho. O CCSS avaliou desfechos endócrinos em sobreviventes, principalmente os que receberam exposições terapêuticas de alto risco segundo as diretrizes do COG citadas anteriormente, em comparação com seus irmãos saudáveis. Os riscos relativos relatados para obesidade e diabetes mellitus foram 1,8 e 1,9, respectivamente, para os SCI (MOSTOUFI-MOAB et al., 2016).

Dentre os 1713 participantes da coorte *StJude Lifetime*, a prevalência de obesidade observada foi 36,5% (HUDSON et al., 2013). Já num trabalho suíço, foram relatadas prevalências de sobrepeso semelhantes em SCI, seus irmãos e na população geral do país (26%, 22% e 25%, respectivamente) (BELLE et al., 2018).

Em um levantamento realizado no Rio Grande do Sul (RS) com 25 adolescentes sobreviventes de leucemias e linfomas, 40% destes encontravam-se com excesso de peso (BELIN, 2017). Kuperman e colaboradores descreveram obesidade em 5% de 320 sobreviventes de diversos tumores, entre 2 e 27 anos (KUPERMAN et al., 2010); e na coorte de 38 SCI de LLA, com idade média de 16,3 anos, publicada por Nobrega, verificou-se sobrepeso ou obesidade em 15% deles (NÓBREGA, 2014), sendo ambos os trabalhos realizados no estado de SP.

No estudo longitudinal retrospectivo conduzido por Viani com 366 sobreviventes de LLA, linfomas e tumores sólidos na cidade de São Paulo, a prevalência de sobrepeso variou de 5 a 20%, a depender da neoplasia de base. Esse estudo mostrou também que os pacientes portadores de sobrepeso ou obesidade apresentaram pior SG em 10 anos quando comparados aos pacientes eutróficos ou subnutridos (50% versus 59%, respectivamente) (VIANI, 2019).

Em Recife, o trabalho de Alves e colaboradores avaliou sequencialmente os IMC de 120 sobreviventes de LLA, ao diagnóstico, ao final do tratamento e após 2 anos do término. A frequência de sobrepeso passou de 14,2% ao diagnóstico para 45,8% ao fim do tratamento e 38,3% decorridos 2 anos (ALVES et al., 2009). Tal estudo reforça a tendência evolutiva de ganho de peso nos sobreviventes observada em nossa casuística, e enfatiza que são necessárias pesquisas adicionais sobre esse tema no Brasil.

6.2. Perda auditiva

A perda auditiva neurossensorial provocada pelo uso de derivados de platina tem sido bem documentada na literatura, especialmente se o uso for concomitante à radioterapia de face ou crânio (CLEMENS et al., 2017) (WONG et al., 2006). No presente estudo, a incidência de perda auditiva foi 34%, e destes, 20% foram considerados graves; e os principais diagnósticos associados foram osteossarcoma e rabdomiossarcoma.

Tabela 17: comparação entre estudos sobre excesso de peso em SCI. Abreviações: NR – não relatado; LLA – leucemia linfóide aguda; SNC – sistema nervoso central; EUA: Estados Unidos da América.

Autores	País	Amostra	Diagnósticos	Prevalência de sobrepeso (%)	Prevalência de obesidade (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	245	Leucemias, linfomas, tumores de SNC etc	24,4	12,2
<i>Mostoufi-Moab et al.</i>	EUA	14290	Leucemias, linfomas, tumores de SNC etc	NR	1,8 (risco relativo)
<i>Hudson et al.</i>	EUA	1713	Leucemias, linfomas, tumores de SNC etc	NR	36,5
<i>Belle et al.</i>	Suíça	2365	Leucemias, linfomas, tumores de SNC etc	26	NR
<i>Kuperman et al.</i>	Brasil	320	Leucemias, linfomas, tumores de SNC etc	NR	5
<i>Nóbrega</i>	Brasil	38	LLA	10,5	5,2
<i>Viani</i>	Brasil	366	LLA, linfomas e tumores sólidos	5-20	NR
<i>Alves et al.</i>	Brasil	120	LLA	38,3	NR

A proporção de pacientes acometidos por perda auditiva é muito variável nos estudos publicados sobre o tema. Um trabalho americano relatou 61% de perda

auditiva bilateral em 67 sobreviventes de diversos tumores, com idade entre 8 meses e 23 anos, sendo que meduloblastoma, osteossarcoma e neuroblastoma apresentaram as maiores incidências (KNIGHT et al., 2005). Weiss e colaboradores descreveram prevalência de 10% de perda auditiva autorrelatada em 2061 participantes do estudo de SCI da Suíça, e citaram como principais fatores de risco associados o uso de derivados de platina, irradiação craniana, neurocirurgia e tratamento no período de 1976-1985 (WEISS et al., 2017).

Tabela 18: comparação entre estudos que avaliaram incidência de perda auditiva. Abreviações: rtx – radioterapia.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Exposições	Incidência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	44	Coorte retrospectiva	Derivados de platina Rtx crânio	34
<i>Livinalli et al.</i>	Brasil	9	Coorte retrospectiva	Derivados de platina	11,1
<i>Knight et al.</i>	EUA	67	Coorte retrospectiva	Derivados de platina Rtx crânio	61
<i>Weiss et al.</i>	Suíça	2061	Coorte retrospectiva	Derivados de platina Rtx crânio	10

Dentre os 9 sobreviventes que receberam cisplatina no trabalho brasileiro de Livinalli e colaboradores, apenas 1 (11,1%) apresentou ototoxicidade (LIVINALLI et al., 2019). Tais trabalhos estão sintetizados na tabela 18. Na tentativa de reduzir o impacto da perda auditiva, o uso de medidas otoprotetivas, como a administração de tiosulfato de sódio e amifostina, tem sido avaliado em pesquisas recentes, todavia com resultados inconclusivos na população pediátrica, até o momento (AS et al., 2019).

6.3. Distúrbios de tireoide

Os distúrbios da tireoide foram identificados em 32,8% dos casos que receberam radioterapia de crânio ou face/pescoço em nossa população, e a grande maioria corresponde a hipotireoidismo clínico ou subclínico, com apenas 1 caso de hipertireoidismo; não tivemos, até o momento, tumores de tireoide. Linfoma de Hodgkin e meduloblastoma foram as neoplasias com maior incidência; e houve associação entre a realização de radioterapia e a ocorrência de alterações da tireoide.

Hudson e colaboradores descreveram 13,8% de casos de hipotireoidismo primário em pacientes que foram expostos a radioterapia cervical na coorte *StJude Lifetime* (HUDSON et al., 2013a); no CCSS, os pesquisadores demonstraram incidência cumulativa de distúrbios de tireoide em torno de 20%, após 10 anos, associada a radioterapia cervical, em 14290 sobreviventes com idade média de 32 anos (MOSTOUFI-MOAB et al., 2016).

No trabalho de Kuperman e colaboradores realizado na cidade de São Paulo com 320 indivíduos fora de tratamento, 5,9% deles desenvolveram tireoidopatias como hipotireoidismo, nódulos e tireoidite linfocitária crônica. Semelhantemente ao presente estudo, os diagnósticos com maior incidência foram tumores de SNC e linfoma de Hodgkin, e também houve associação entre radioterapia e distúrbios de tireoide (KUPERMAN et al., 2010). Na tabela 18 abaixo, vemos uma comparação entre os estudos citados.

Tabela 19: comparação entre estudos que avaliaram incidência de distúrbios de tireoide em SCI.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Exposições	Incidência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	67	Coorte retrospectiva	Rtx crânio e cervical	32,8
<i>Hudson et al.</i>	EUA	910	Coorte retrospectiva	Rtx cervical	13,8
<i>Mostoufi-Moab et al.</i>	EUA	14290	Coorte retrospectiva	Rtx cervical	20
<i>Kuperman et al.</i>	Brasil	320	Coorte retrospectiva	Rtx crânio e cervical	5,9

Abreviações: rtx – radioterapia.

6.4. Redução de DMO

As alterações de DMO têm sido associadas ao uso de quimioterápicos como antimetabólitos em doses altas, corticosteroides por tempo prolongado e radioterapia de crânio, gônadas ou ICT (CHEMAITILLY et al., 2018). Em nosso trabalho, identificamos 11,6% de 43 sujeitos avaliados por meio de densitometria óssea com redução de DMO, dentre sobreviventes de leucemias, linfomas, meduloblastoma e osteossarcoma; todos receberam classificação de gravidade leve ou moderada.

Molinari e colaboradores conduziram um estudo transversal com 101 sobreviventes de LLA tratados com protocolos do Grupo Brasileiro para Tratamento das Leucemias na Infância (GBTLI), dos anos de 1993 e 1999, e encontraram baixa DMO em 2,9% deles, e fraturas em 2% (MOLINARI et al., 2017). Ainda, dentre 62 participantes tratados para vários tumores do trabalho de Livinalli e colaboradores, 4,8% apresentaram redução de DMO associada ao uso de metotrexate e corticosteroides, no interior de SP (LIVINALLI et al., 2019).

Nos EUA, um estudo transversal avaliou 542 indivíduos tratados de leucemias e linfomas, e reportou 17,2% deles com baixa DMO em coluna lombar. Os principais fatores de risco associados foram maior idade ao diagnóstico, etnia branca e subnutrição (BLOOMHARDT et al., 2019). No CCSS, o uso de metotrexate, corticosteroides ou ICT foi associado com maior risco para osteoporose, com *hazard ratio* de 1,2, quando comparado aos sobreviventes que não receberam tais terapias (MOSTOUFI-MOAB et al., 2016). Tais informações encontram-se resumidas na tabela 20.

6.5. Baixa estatura

Quanto à incidência de baixa estatura, 9,9% dos participantes do nosso estudo apresentaram *Zscore* < -2DP de estatura para a idade (BARSTOW et al., 2015), sendo as principais doenças relacionadas os tumores de SNC (particularmente meduloblastoma) e rabdmiossarcoma. Houve associação entre a realização de radioterapia e a presença de baixa estatura, confirmando o que foi demonstrado por muitos estudos prévios (ROSE et al., 2016; CHEMAITILLY et al., 2018).

Tabela 20: comparação entre estudos que avaliaram incidência de redução de DMO em SCI. Abreviações: rtx – radioterapia.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Diagnósticos	Incidência ou prevalência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	43	Coorte retrospectiva	Diversos tumores	11,6
<i>Molinari et al.</i>	Brasil	101	Coorte retrospectiva	LLA	2,9
<i>Livinalli et al.</i>	Brasil	62	Coorte retrospectiva	Diversos tumores	4,8
<i>Bloomhardt et al.</i>	EUA	542	Estudo transversal	Leucemias e linfomas	17,2

Abreviações: rtx – radioterapia.

Em 2003, o CCSS mencionou que 40% de 921 sobreviventes de tumores de SNC estavam abaixo do percentil (P) 10 de estatura para a idade, e os principais fatores de risco foram idade precoce ao diagnóstico e irradiação ao eixo hipotálamo-hipófise (GURNEY et al., 2003), e posteriormente outros pesquisadores do CCSS relataram razão de chances de 5,3 para ocorrência de DGH em SCI comparados com seus irmãos (MOSTOUFI-MOAB et al., 2016). Ainda em outro trabalho conduzido com 3467 participantes do CCSS tratados de LLA, a realização de radioterapia de crânio foi associada com aumento de 2 a 3 vezes do risco para desfechos como baixa estatura e hipotireoidismo (CHOW et al., 2013).

Na cidade de São Paulo, Kuperman e colaboradores descreveram incidência de baixa estatura semelhante à do presente trabalho; 10% dos 320 indivíduos avaliados para ET endócrinos apresentaram baixa estatura, e também foi identificada a associação com radioterapia (KUPERMAN et al., 2010). Na tabela 21, temos a comparação entre tais estudos.

Tabela 21: comparação entre estudos que avaliaram incidência de baixa estatura em SCI.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Exposições	Incidência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	245	Coorte retrospectiva	Rtx crânio	9,9
<i>Kuperman et al.</i>	Brasil	320	Coorte retrospectiva	Rtx crânio	10
<i>Gurney et al.</i>	EUA	921	Coorte retrospectiva	Rtx crânio Idade precoce	40
<i>Chow et al.</i>	EUA	3467	Coorte retrospectiva	Rtx crânio	2-3 (risco relativo)

Abreviações: rtx – radioterapia.

6.6. Outros efeitos tardios

Em nossa casuística, identificamos em 9,3% dos participantes complicações tardias que não estavam dentre os objetivos do trabalho, como por exemplo: déficit cognitivo, osteonecrose de cabeça de fêmur, alteração de campo visual e AVE.

ET neurocognitivos estão associados com eventos como radioterapia de crânio, uso de metotrexate e citarabina em altas doses e quimioterapia intratecal. Em um estudo que incluiu 126 sobreviventes de meduloblastoma tratados com radioterapia de crânio, as avaliações de velocidade de processamento, atenção e performance de memória demonstraram declínio importante com o passar do tempo pós tratamento (PALMER et al., 2013).

A radioterapia de crânio também tem sido relacionada com a ocorrência de complicações cerebrovasculares como AVE, doença de Moya-Moya e vasculopatia cerebral oclusiva (SEELER et al., 2020). Em 14358 SCI, o CCSS reportou incidência cumulativa de AVE de 12%, 30 anos após o diagnóstico, e *hazard ratio* 11 para dose de radioterapia acima de 50Gy. A presença de fatores de risco para aterosclerose aumentou ainda mais a possibilidade de eventos cerebrovasculares nesse grupo de pacientes e, portanto, deve ser tratada agressivamente (MUELLER et al., 2013).

A osteonecrose ou necrose avascular é uma complicação tardia rara e potencialmente grave observada principalmente em sobreviventes de neoplasias

hematológicas que são tratados com corticosteroides. Num trabalho americano realizado com 80 indivíduos que desenvolveram osteonecrose de cabeça de fêmur após terapia para leucemias e linfomas, 29% deles necessitaram de artroplastia de quadril em decorrência do quadro (RAI et al., 2007).

6.7. Alterações renais

Drogas como os alquilantes (especialmente a ifosfamida), os derivados de platina e os antimetabólitos em altas doses têm sido relacionados à ocorrência de toxicidade renal tardia. Em nossa casuística, encontramos distúrbios renais em 8,9% dos pacientes avaliados, desde alterações em exame de urina rotina até Síndrome de Fanconi e lesão renal crônica; e o tumor com maior incidência foi sarcoma de Ewing.

Ao compararmos com outros ET como cardiotoxicidade e distúrbios endócrinos, existe uma escassez na literatura médica sobre complicações renais tardias. A prevalência de distúrbios renais nos participantes da coorte StJude LifeTime foi 5%, divididos entre os que apresentavam doenças renais prévias e aqueles com alterações renais diagnosticadas durante as avaliações do estudo, dentre 1411 sobreviventes expostos a alquilantes, derivados de platina, metotrexate, nefrectomia e radiação abdominal. Também foi utilizada a classificação de gravidade do CTCAE, e 15,2% dos afetados por distúrbios renais receberam a categorização grave (HUDSON et al., 2013).

No presente estudo, anormalidades renais foram encontradas em 50% dos sobreviventes de sarcoma de Ewing, possivelmente devido às altas doses de alquilantes e derivados de platina utilizados no tratamento desse tumor. Na Alemanha, Stohr e colaboradores conduziram um trabalho com 593 indivíduos tratados de sarcomas (osteossarcoma, sarcoma de Ewing, dentre outros), e registraram tubulopatia em 4,6% deles, especialmente com doses acumuladas de ifosfamida acima de 24g/m². Idade menor que 4 anos ao diagnóstico foi associada com risco adicional para ocorrência de tubulopatia (STOHR et al., 2007), conforme esquema na tabela 22.

A respeito dos portadores de tumor de Wilms em nossa população, a incidência de lesões renais foi 9%. Ainda na Alemanha, um estudo transversal realizado com 37 sobreviventes de tumor de Wilms, tratados com nefrectomia, quimioterapia e/ou

radioterapia, relatou taxa de filtração glomerular reduzida em 55,9% deles; albuminúria em 13,5%; hipertrofia compensatória renal contralateral em 83,3%; e hipertensão arterial em 40,5% (NEU et al., 2017). Tais resultados podem sugerir que a incidência de alterações renais em nossa casuística esteja subestimada, considerando que a triagem dos nossos pacientes foi feita com bioquímica sérica e urina rotina, sem aferição de pressão arterial rotineira ou exames de imagem.

Tabela 22: comparação entre estudos que avaliaram incidência de alterações renais em SCI.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Exposições	Incidência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	145	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes e MTX	8,9
<i>Hudson et al.</i>	EUA	1411	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes e MTX Nefrectomia Rtx abdominal	5
<i>Stohr et al.</i>	Alemanha	593	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes e MTX	4,6

Abreviações: rtx – radioterapia; MTX – metotrexate.

6.8. Alterações gonadais

Quanto às alterações de fertilidade, em nosso estudo encontramos incidência de 5%, entre casos de azoospermia, IOP e hipogonadismo hipergonadotrófico. No CCSS, das 2930 sobreviventes tratadas entre 1970 e 1986, 9,1% delas desenvolveram IOP não associada a procedimentos cirúrgicos, com *odds ratio* 10,5 quando comparado a irmãos. Exposição a procarbazina, irradiação aos ovários e realização de TCTH foram elencados com fatores de risco independentes para IOP. Além disso, quando comparadas às sobreviventes que não desenvolveram tal condição, elas apresentaram menor chance de ter ao menos uma gestação e de gerar um nascido-vivo (LEVINE et al., 2018).

Um outro trabalho, também do CCSS, realizado com questionários enviados a 6244 sobreviventes do sexo masculino, demonstrou que estes tinham menor chance

de gerar filhos (*hazard ratio* 0,56), quando comparados a seus irmãos, particularmente os que trataram linfoma de Hodgkin, como exemplificado na tabela 23. De modo semelhante a outros estudos, os principais fatores de risco associados foram radioterapia às gônadas e uso de procarbazina e ciclofosfamida; importante, radioterapia ao EHH não foi identificada como fator de risco nessa coorte (GREEN et al., 2010).

Tabela 23: comparação entre estudos que avaliaram incidência de disfunções gonadais em SCI.

Autores	País	Amostra	Metodologia	Exposições	Incidência (%)
<i>Martins et al.</i>	Brasil	73	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes	5,4
<i>Levine et al.</i>	EUA	2930	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes TCTH Rtx pelve	9,1
<i>Green et al.</i>	EUA	6244	Coorte retrospectiva	Uso de alquilantes Rtx pelve	0,56 (<i>Hazard ratio</i>)

Abreviações: rtx – radioterapia.

6.9. Neoplasias secundárias

A incidência de NS em nossa população foi 1,6%, com tempo de latência médio de 4,7 anos, resultado esse semelhante ao de outros trabalhos. Vale ressaltar, entretanto, que o nosso tempo de seguimento é relativamente curto para o estudo de NS, sendo ideal que os indivíduos fossem acompanhados por décadas. Em um estudo de coorte retrospectiva realizado com 51 sobreviventes de linfoma de Hodgkin na cidade de Porto Alegre (RS), Gatiboni relatou incidência de carcinoma de tireoide após exposição à radioterapia cervical em 2% da casuística (GATIBONI, 2014).

Na coorte holandesa *Dutch Childhood Cancer Oncology Group–Long-Term Effects After Childhood Cancer* (DCOG LATER), que incluiu 6165 sobreviventes diagnosticados de 1963 a 2001, Teepen e colaboradores registraram incidência cumulativa de neoplasias secundárias de 3,9% após 25 anos do diagnóstico primário. Além disso, a incidência não se alterou de forma considerável entre os indivíduos

tratados nos 1990 e aqueles tratados anteriormente. Vale ressaltar que o uso de doxorubicina foi associado com aumento de risco para tumores sólidos, particularmente câncer de mama, de modo dose-dependente; e descreveram também aumento do risco para sarcomas relacionado à ciclofosfamida (TEEPEN et al., 2017).

Scholz-Kreisel e colaboradores publicaram dados de uma coorte de 47650 SCI na Alemanha, com diagnóstico recebido entre 1980 e 2014; e relataram incidência cumulativa de NS de 5,4% após 25 anos de seguimento, como LMA e tumores de SNC. Entretanto, não há dados disponíveis sobre o tratamento dos indivíduos nessa coorte e, assim, o efeito da terapêutica sobre o risco de NS não pôde ser avaliado (SCHOLZ-KREISEL et al., 2018).

Já na Polônia, em um estudo de coorte retrospectiva que incluiu 4100 pacientes tratados de leucemias ou linfoma de Hodgkin, a incidência de NS como sarcomas e carcinoma de tireoide foi de 0,8%. O risco cumulativo para desenvolver NS foi 6 vezes maior do que o da população geral nos sobreviventes de leucemias, e 22 vezes maior para os sobreviventes de linfoma de Hodgkin (KOWALCZYK et al., 2004). No trabalho de Renard e colaboradores, que recrutou 2216 sobreviventes de LLA e linfomas linfoblásticos tratados na França e na Bélgica entre 1989 e 1998, 1% deles desenvolveram NS como LMA, sarcomas ósseos e câncer de tireoide, com tempo médio de seguimento de 7,5 anos (RENARD et al., 2011).

O CCSS avaliou a incidência de NS em 22154 indivíduos tratados de diversos tumores entre 1970 e 1999, expostos a quimioterápicos e/ou radioterapia. As incidências cumulativas em 30 anos foram 3,9% para o grupo que recebeu somente quimioterapia, 9% para o grupo que recebeu quimioterapia e radioterapia, 10,8% para o grupo que recebeu apenas radioterapia e 3,4% para o grupo que não realizou tratamento; e foram mais altas dentre os sobreviventes de linfoma de Hodgkin e osteossarcoma. As principais NS relatadas foram câncer de mama, sarcomas de partes moles, leucemias e linfomas, câncer de tireoide e melanoma. Tal estudo corrobora o risco associado ao uso de antineoplásicos como derivados de platina, alquilantes e antracíclicos e o desenvolvimento de NS como câncer de mama, o que vem sendo demonstrado em trabalhos recentes (TURCOTTE et al., 2019).

Também nos EUA, na Universidade de Stanford, pesquisadores avaliaram 110 sobreviventes de linfoma de Hodgkin que receberam tratamento entre 1970 e 1990, com antineoplásicos e doses baixas de radioterapia. A incidência cumulativa de NS

em 20 anos foi 17%; sarcomas, câncer de mama e tireoide ocorreram com frequência e tempo de latência similares aos pacientes que foram tratados com doses altas de radioterapia (O'BRIEN et al., 2010). Na tabela 24, há uma comparação entre os estudos citados, todos representados por coortes retrospectivas.

6.10. Cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade relacionada aos antracíclicos e à radioterapia é uma das principais e melhor conhecidas causas de morbimortalidade tardia nas populações de SCI (VAN DER PAL et al., 2012) (BATES et al., 2019). Em nossa casuística, a maioria dos participantes recebeu dose cumulativa de antracíclicos até 360mg/m² (76,8%) e, além disso, mais de 90% utilizou o cardioprotetor dexrazoxano. Apenas um paciente (0,6% do total) apresentou cardiotoxicidade, provavelmente relacionada a radioterapia mediastinal/torácica, após tratamento para tumor de Wilms.

Existe grande debate na literatura médica acerca da dose máxima de antracíclicos e/ou radioterapia que poderia ser considerada segura para os pacientes. Os estudos que abordam risco de desenvolver ICC sintomática utilizaram diferentes valores de corte, variando de 200 a 300mg/m² de dose cumulativa do medicamento ou 35Gy de radiação ao coração. O que sabemos de fato é que existe uma relação exponencial entre a dose acumulada de antracíclicos ou de radioterapia e o risco de eventos cardíacos sintomáticos. No geral, os protocolos de tratamento atuais limitam a dose máxima a 250-375mg/m² (LIPSCHULTZ et al., 2013; SEBER et al., 2013).

O fato de termos tido incidência de cardiotoxicidade de 0,6%, sem nenhum caso de ICC, corrobora o efeito protetor do dexrazoxano descrito em trabalhos publicados anteriormente. Tal droga foi associada a redução importante de risco para a maioria dos desfechos cardiotóxicos, inclusive aqueles subclínicos (SHAIKH et al., 2016).

Um dos principais ensaios clínicos que demonstrou esse benefício foi realizado com pacientes em tratamento de LLA que foram randomizados para receber doxorubicina com ou sem dexrazoxano, de 1996 a 2000, nos EUA. Após o tratamento, os níveis de troponina estavam elevados em 20% dos indivíduos que utilizaram o dexrazoxano, comparado a 47% daqueles que não utilizaram. No seguimento em 5 anos dessa população, observou-se menor queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), menor perda de massa e de espessura

Autores	País	Neoplasias primárias	População	Incidência (%)	NSs	FRs
Martins et al.	Brasil	Diversos tumores	245	1,6	Meningioma, LNH	Radioterapia
Gatiboni	Brasil	LH	51	2	Carcinoma de tireoide	Radioterapia
Teepen et al.	Holanda	Diversos tumores	6.165	3,9	Tumores sólidos, sarcomas, câncer de mama	Doxorrubicina, ciclofosfamida Radioterapia
Scholz-Kreisel et al.	Alemanha	Diversos tumores	47.650	5,4	LMA Tumores de SNC Tumores de tireoide	ICT -
Turcotte et al.	EUA	Diversos tumores	22.154	-	Câncer de mama Câncer de tireoide Melanoma	Radioterapia Derivados de platina Antracíclicos Alquilantes
Kowalczyk et al.	Polônia	Leucemia e LH	4.100	0,8	Sarcomas ósseos Câncer de tireoide	-
Renard et al.	França e Bélgica	LLA LL	2.216	1	LMA Linfomas Sarcomas ósseos	-
O'Brien et al.	EUA	LH	110	17	Câncer de tireoide Câncer de mama Sarcomas	Sexo feminino Idade > 11 anos ao diagnóstico

Tabela 24: comparação entre estudos sobre neoplasias secundárias em SCI.

Abreviaturas: FR – fatores de risco; LH – linfoma de Hodgkin; LL – linfoma linfoblástico; LNH – linfoma não-Hodgkin.

Um estudo brasileiro investigou o uso de doxorubicina com ou sem dexrazoxano em portadores de osteossarcoma, em que estes foram submetidos a ecocardiograma de estresse com dobutamina como método de avaliação. No grupo que recebeu dexrazoxano, 27,7% apresentaram disfunção sistólica do VE, em comparação a 69,4% no grupo que não recebeu o medicamento (PAIVA et al., 2005).

A respeito da triagem para cardiotoxicidade nos SCI, recomendações baseadas em evidências estão em desenvolvimento e discussão por parte de diversas entidades médicas, como o COG e outros grupos europeus, e existe uma iniciativa internacional para padronização de diretrizes - *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group* (ARMENIAN et al., 2015). Tal grupo recomenda a triagem de miocardiopatia, pelo menos, para os SCI que receberam 250mg/m² ou mais de antracíclicos e/ou 35Gy de radioterapia torácica, por meio de eletrocardiograma de base, e ecocardiograma bidimensional a cada 2 a 5 anos, a depender do risco do indivíduo (ARMENIAN et al., 2015). Além disso, existe recomendação de eletrocardiograma a cada visita para pesquisar distúrbios de condução ou arritmias (LIPSCHULTZ et al., 2013).

Novas técnicas ecocardiográficas para avaliar a função ventricular têm sido introduzidas nos últimos anos. A velocidade ou *strain* miocárdico é uma medida adimensional de deformação ventricular global ou regional, que pode detectar alterações em pacientes assintomáticos com fração de ejeção ventricular normal (LIPSCHULTZ et al., 2013).

Em nossa coorte, a pesquisa de miocardiopatia foi realizada por meio de ecocardiograma bidimensional a cada 2 anos, em acordo com as diretrizes do COG. Entretanto, não foi possível avaliar o sistema cardiovascular de forma mais abrangente, com aferição de pressão arterial, realização de eletrocardiograma ou ainda complementação do ecocardiograma com *strain* miocárdico. Além disso, seria desejável um tempo de seguimento mais longo de modo a detectar alterações cardíacas mais tardias. Tais questões podem ter subestimado a incidência de cardiotoxicidade.

6.11. Contribuições, limitações e vieses

Este estudo tem limitações e vieses. Trata-se de estudo retrospectivo em que a maior parte dos dados foi retirada de prontuários médicos, portanto sujeitas a viés de informação, e não correspondem a eventos auto relatados pelos sujeitos de pesquisa; entretanto, os exames complementares foram realizados durante a coleta de dados e no próprio serviço, aumentando sua confiabilidade.

Além disso, esse trabalho possui viés de amostragem, haja vista ter avaliado apenas pacientes que receberam quimioterapia e/ou radioterapia; e ainda por ter uma perda importante de indivíduos que foram a óbito antes do início do estudo ou que não estavam mais em seguimento no Ambulatório de Efeitos Tardios.

Nossa casuística é uma das maiores publicadas com SCI no Brasil, e utilizou a classificação de gravidade do CTCAE; todavia corresponde a um único centro e é pequena se comparada a grandes coortes americanas e europeias já publicadas (OEFFINGER et al., 2006) (DE FINE LICHT et al., 2017) (HUDSON et al., 2013). Foi realizada coleta de dados antropométricos dos participantes, com cálculo de IMC e Zscores, porém não foi possível realizar avaliação de sua composição corporal, nem cálculo de velocidade de crescimento ou estatura alvo com base no canal familiar.

Embora o desenho deste estudo seja de coorte retrospectiva, não foi possível estabelecer um grupo controle de sujeitos saudáveis para comparação com os indivíduos afetados por complicações do tratamento. Além disso, os ETs avaliados são considerados muito importantes, porém não foram englobados outros como as complicações neuropsicológicas, musculoesqueléticas (além das alterações de DMO), gastrointestinais, odontológicas e oftalmológicas, devido às limitações do serviço em questão; e não foram incluídos os pacientes com sequelas decorrentes apenas de procedimentos cirúrgicos ou que realizaram TCTH. Isso pode ter afetado tanto a incidência considerada de ETs quanto os dados relativos à distribuição de tumores em nossa população.

Apesar de as incidências de ETs terem sido comparadas com outros estudos para fins de discussão, devemos considerar que as diferentes coortes de SCIs ao redor do mundo são bastante heterogêneas entre si, em relação ao número de participantes,

neoplasias incluídas, ETs avaliados, era de tratamento e exposições terapêuticas, fato esse que pode dificultar análises mais profundas.

Com relação ao tempo de seguimento dos pacientes, em nosso serviço os mesmos são encaminhados ao ambulatório de indivíduos fora de tratamento logo após o término da terapia, o que também pode prejudicar comparações com outros trabalhos, já que a grande maioria deles incluiu sobreviventes após 2 ou 5 anos do término do tratamento. Quanto à dose cumulativa de quimioterápicos, levantamos as doses de antracíclicos, todavia não foi possível registrar doses de outros antineoplásicos, fato que pode ter limitado nossas análises e associações com fatores de risco.

Os critérios STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* – Fortalecendo o Relato de Estudos Observacionais em Epidemiologia) foram desenvolvidos por um grupo internacional composto por epidemiologistas, estatísticos, pesquisadores etc., para guiar a escrita de estudos observacionais analíticos (ELM et al., 2007). O presente estudo preenche 19 dos 22 critérios para estudos de coorte.

Este trabalho traz contribuições importantes para a melhoria do serviço em questão, apontando dados sobre efeitos tardios em nossos sobreviventes, principalmente a respeito de sobrepeso e obesidade; sistematizando o atendimento oferecido a eles; tornando mais efetiva a detecção precoce de complicações tardias de acordo com as diretrizes do COG; e iniciando uma linha de pesquisa não existente até então. A triagem dos sobreviventes tem sido realizada, resumidamente, de acordo com o esquema abaixo, para os principais tumores pediátricos:

Para LLA:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos (independente da dose cumulativa de antracíclicos);
- TSH anual se radioterapia;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- Densitometria após 2 anos do término do tratamento (a partir de 12 anos de idade);
- Urina rotina e função renal anualmente, bioquímica completa ao final do tratamento;

- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas) – se ciclofosfamida.

Para LMA:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos;
- Exame neurológico anualmente;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente

Para Linfoma de Hodgkin:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos;
- Exame físico pulmonar anualmente, prova de função pulmonar (PFP) após término do tratamento;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);
- Exame neurológico anualmente;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- TSH e T4L anualmente se radioterapia;
- Densitometria após 2 anos do término do tratamento (a partir de 12 anos de idade);
- Função renal e urina 1 anualmente.

Para LNH (considerando pacientes de alto risco – individualizar):

- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);
- Exame neurológico anualmente;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- Densitometria após 2 anos do término do tratamento (a partir de 12 anos de idade);
- Função renal e urina 1 anualmente;
- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos se antracíclico;

- PFP ao final do tratamento e anual nos primeiros 5 anos e dosagem de imunoglobulinas anual (se rituximabe).

Para osteossarcoma:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos;
- Exame neurológico anual;
- Densitometria após 2 anos do término do tratamento (a partir de 12 anos de idade);
- Urina rotina e função renal anualmente;
- Audiometria a cada 2 anos, para pacientes 6-12 anos, a cada 5 anos para pacientes >13 anos;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas).

Para sarcoma de Ewing:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos;
- Exame neurológico anual;
- Urina rotina e função renal anual, bioquímica completa ao final do tratamento;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- TSH e T4L se radioterapia de coluna, PFP ao final do tratamento se radioterapia pulmonar.

Para rabdmiossarcoma:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos;
- Exame neurológico anual ;
- Urina rotina e função renal anualmente, bioquímica completa ao final do tratamento;

- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- TSH e T4L se radioterapia de coluna, PFP ao final do tratamento se radioterapia pulmonar.

Para tumor de Wilms:

- ECG e ecocardiograma a cada 2 anos – se doxorubicina e/ou radioterapia pulmonar;
- Exame neurológico anual;
- Urina rotina e função renal anualmente, bioquímica completa ao final do tratamento;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas) - se ciclofosfamida;
- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- TSH e T4L anual se radioterapia mediastinal, PFP ao final do tratamento se radioterapia pulmonar;
- Glicemia de jejum se radioterapia ao rim ou abdominal;
- Audiometria a cada 2 anos, para pacientes 6-12 anos, a cada 5 anos para pacientes >13 anos - se cisplatina.

Para meduloblastoma:

- Avaliação neurocognitiva e psicológica anual;
- Exame neurológico anual;
- Urina rotina e função renal anualmente, bioquímica completa ao final do tratamento;
- Audiometria a cada 2 anos, para pacientes 6-12 anos, a cada 5 anos para pacientes >13 anos;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);

- Peso, estatura, IMC e curvas anualmente;
- TSH e T4L anualmente;
- PFP ao final do tratamento - se lomustina.

Para ependimoma (considerando Rtx de crânio – individualizar):

- Avaliação neurocognitiva e psicológica anual;
- Exame neurológico anual;
- Audiometria a cada 2 anos, para pacientes 6-12 anos, a cada 5 anos para pacientes >13 anos;
- Avaliação puberal até o término da puberdade, e dosagem de FSH, LH, testosterona aos 14 anos (meninos); e FSH, LH e estradiol aos 13 anos (meninas);
- Peso, estatura, IMC e curvas anuais;
- Urina 1, função renal se cisplatina ou ciclofosfamida;
- Densitometria óssea após 2 anos do término do tratamento (adolescentes);
- TSH e T4L anualmente.

Demais tumores: individualizar conforme exposições terapêuticas do paciente.

Este estudo pode ser tido como inédito no nosso país, se consideramos o número de sujeitos recrutados, os diversos ETs avaliados, o uso da classificação do CTCAE, e as análises realizadas com os dados antropométricos. Também dialoga com outros estudos nacionais e aponta para a necessidade premente de trabalhos multicêntricos mais abrangentes sobre a temática de sobrevivência e efeitos tardios no Brasil, tanto para conhecermos melhor a respeito dos SCI, quanto para aprimorarmos o cuidado que tem sido oferecido a esse subgrupo de pacientes, ainda que haja muitos desafios impostos pela realidade dos serviços de oncologia pediátrica.

7. CONCLUSÃO

Dentre os sobreviventes avaliados no presente estudo, 53,8% desenvolveram algum tipo de efeito tardio do tratamento oncológico, sendo em torno de um terço

deles grave. Os sistemas mais acometidos foram o endócrino/metabólico e auditivo. Houve uma tendência de aumento do IMC dos indivíduos após o tratamento, especialmente nas faixas etárias de 5-9 e 10-19 anos.

Encontramos associação entre a realização de radioterapia e a ocorrência de ET, particularmente baixa estatura e perda auditiva, e não identificamos outros fatores de risco para a ocorrência de ETs. Os tumores com maior incidência de ET foram meduloblastoma e demais tumores de SNC, e sarcoma de Ewing. As incidências relatadas são semelhantes às de outros estudos publicados na literatura. São necessárias pesquisas adicionais para sanar as lacunas existentes sobre o tema.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, B.; JAIN, V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 85, n. 6, p. 463–471, 2018.

ALVES, J. G. B.; PONTES, C. M. A.; LINS, M. M. Excesso de peso em crianças e adolescentes sobreviventes de leucemia linfóide aguda: estudo de coorte. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 427–431, 2009.

ARMENIAN S. H.; HUDSON, M. M.; MULDER, R. L.; CHEN, M. H.; CONSTINE, L. S.; DWYER, M.; NATHAN, P. C.; TISSING, W. J.; SHANKAR, S.; SIESWERDA, E.; SKINNER, R. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 3, p. e123-e136, 2015.

ARMSTRONG, G. T.; CHEN, Y.; YASUI, Y.; LEISENRING, W. M.; GIBSON, T. M.; MERTENS, A. C.; STOVALL, M.; OEFFINGER, K. C.; BHATIA, S.; KRULL, K. R.; NATHAN, P. C.; NEGLIA, J. P. Reduction in Late Mortality among Five-Year Survivors of Childhood Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 176, n. 1, p. 1570–1573, 2016.

BARSTOW, C.; RERUCHA, C. M. Evaluation of short and tall stature in children. **American family physician**, v. 92, n. 1, p. 43-50, 2015.

BATES, J. E. HOWELL, R. M.; LIU, Q.; YASUI, Y.; MULROONEY, D. A.; DHAKAL, S.; SMITH, S. A. LEISENRING, W. M.; INDELICATO, D. J.; GIBSON, T. M.; ARMSTRONG, G. T.; OEFFINGER, K. C.; CONSTINE, L. S. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: An analysis of the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 13, p. 1090–1101, 2019.

BELIN, C. H. S. Avaliação do estado nutricional de adolescentes no follow-up de leucemias e linfomas. 2017. 65p. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

BELLE, F. N.; WEISS, A.; SCHINDLER, M.; GOUTAKI, M.; BOCHUD, M.; ZIMMERMANN, K.; VAN DER WEID, N.; AMMANN, R. A.; KUEHNI, C. E. Overweight in childhood cancer survivors: The Swiss childhood cancer survivor study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 107, n. 1, p. 3–11, 2018.

BHAKTA, N. et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). **The Lancet**, v. 390, n. 10112, p. 2569-2582, 2017.

BHATIA, S. et al. Risk Of Solid Subsequent Malignant Neoplasms (SMNs) With Extended Follow-Up Of Childhood Hodgkin Lymphoma (HL) Survivors Is Comparable To The Risk In Known High-Risk Groups Within The General Population: Report From The Late Effects Study Group (LESG). **Blood**, v. 122, n. 21, p. 2992, 2013.

BLOOMHARDT, H. M.; SINT, K.; ROSS, W. L.; ROTATORI, J.; NESS, ROBINSON, C.; CARPENTER, T. O.; CHOW, E. J.; KADAN-LOTTICK, N. S. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. **Cancer**, v. 126, n. 1, p. 202–210, 2019.

BOWERS, D. C. NATHAN, P. C.; CONSTINE, L.; WOODMAN, C.; BHATIA, S.; KELLER, K.; BASHORE, L. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: A systematic review. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 8, p. e321–e328, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil**. Brasília, 2020.

CDC (Center for Disease Control and Prevention), USCS Data Visualizations. Cancer Statistics at a Glance. Disponível em: <<https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

CHEMAITILLY, W. COHEN, L. E.; MOSTOUFI-MOAB, S.; PATTERSON, B. C.; SIMMONS, J. H.; MEACHAM, L. R.; VAN SANTEN, H. M.; SKLAR, C. A. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 21, p. 2153–2159, 2018.

CHEMAITILLY, W.; COHEN, L. E. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 4, p. R183–R203, 2017.

CHEMAITILLY, W.; HUDSDON, M. Update on endocrine and metabolic therapy-related late effects observed in survivors of childhood neoplasia. **Current Opinion in Endocrinology**, 2014.

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0. n. Out. 2018. Disponível em: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Acesso em 29 mar. 2022.

CHOW, E. J. LIU, W.; SRIVASTAVA, K.; LEISENRING, W. M.; HAYASHI, R. J.; SKLAR, C. A.; STOVALL, M.; ROBISON, L. L.; SCOTT BAKER, K. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: A childhood cancer survivor study report. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 60, n. 1, p. 110–115, jan. 2013.

CLEMENS, E. VRIES, A. C. H.; ZEHNHOFF-DINNESEN, A.; TISSING, W. J. E.; LOONEN, J. J.; PLUIJM, S. F. M. BROEDER, E. D.; BRESTERS, D.; VERSLUYS, B.; KREMER, L. C. M.; VAN DER PAL, H. J.; NEGGERS, S. J. C. C. M. GROTEL, M.; HEUVEL-EIBRINK, M. Hearing loss after platinum treatment is irreversible in noncranial irradiated childhood cancer survivors. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 34, n. 2, p. 120–129, 2017.

COURA, C. F.; MODESTO, P. C. Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 14, n. 1, p. 71–76, 2016.

COX, C. L.; ZHU, L.; KASTE, S. C.; SRIVASTAVA, K.; BARNES, L.; NATHAN, P. C.; WELLS, R. J.; NESS, K. K. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric blood & cancer**, v. 65, n. 4, p. e26929, 2018.

ESSIG, S. et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 8, p. 941-851, 2014.

FELICETTI, F.; NICOLETTA, F.; BRIGNARDELLO, E. Cancer survivors: an expanding population with an increased cardiometabolic risk. **Diabetes research and clinical practice**, v. 143, p. 432-442, 2018.

FRIEDMAN, D. L.; WHITTON, J.; LEISENRING, W. M.; MERTENS, A. C.; HAMMOND, S.; STOVALL, M.; DONALDSON, S. S.; MEADOWS, A. T.; ROBISON, L. L.; NEGLIA, J. P. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 14, p. 1083–1095, 2010.

GATIBONI, T. **Revisão epidemiológica com ênfase nos efeitos tardios pós primeira linha de tratamento para linfoma de hodgkin em pacientes acompanhados no serviço de oncologia pediátrica dos hospital de clínicas de porto alegre no período de 1995 a 2012**. 2014. 101p. Dissertação de mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

- GEBAUER, J.; RIEKEN, S.; SCHUSTER, S.; HAHN, B.; GEBAUER, N.; MEIDENBAUER, N.; BRABANT, G.; METZLER, M.; LANGER, T. Multidisciplinary Late Effects Clinics for Childhood Cancer Survivors in Germany - A Two-Center Study. **Oncology Research and Treatment**, v. 41, n. 7–8, p. 430–436, 2018.
- GRABOW, D. et al. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 335–349, 2018.
- GRAMATGES, M. M.; BHATIA, S. Evidence for Genetic Risk Contributing to Long-Term Adverse Treatment Effects in Childhood Cancer Survivors. **Annual Review of Medicine**, v. 69, n. 1, p. 247–262, 2018.
- GREEN, D. M. SKLAR, C. A.; BOICE JR, J. D.; MULVIHILL, J. J.; WHITON, J. A.; STOVALL, M.; YASUI, Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 14, p. 2374–2381, 2009.
- GREEN, D. M.; KAWASHIMA, T.; STOVALL, M.; LEISENRING, W.; SKLAR, C. A.; MERTENS, A. C.; DONALDSON, S. S.; BYRNE, J.; ROBISON, L. L. Fertility of male survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 332–339, 2010.
- GREEN, D. M. et al. Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 3, p. 246–255, 2012.
- GRENDACC (Grupo em Defesa da Criança com Câncer). Efeitos tardios do tratamento antineoplásico em sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda da infância no Grupo em Defesa da Criança com Câncer (GRENDACC) / Virgínia Tafas da Nóbrega; Campinas, 2014.
- GURNEY, J. G.; NESS, K. K.; STOVALL, M.; WOLDEN, S.; PUNYKO, J. A.; NEGLIA, J. P.; MERTENS, A. C.; PACKER, R. J.; ROBISON, L. L.; SKLAR, C. A. Final Height and Body Mass Index among Adult Survivors of Childhood Brain Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4731–4739, 2003.
- HARRIS, P. A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALES, N.; CONDE, J. G. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 42, n. 2, p. 377–381, abr. 2009.

HARRIS, P. A. et al.

The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 95, p. 103208, jul. 2019.

HENRIKSEN, P.

A. Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. **Heart**, v. 104, n. 12, p. 971–977, 2018.

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO, M.; MILLER, D.; BREST, A.; YU, M.; RUHL, J.; TATALOVICH, Z.; MARIOTTO, A.; LEWIS, D. R.; CHEN, H. S.; FEUER, E. J.; CRONIN, K. A. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. **National Cancer Institute**, Bethesda, MD, nov. 2019. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/. Acesso em 29 mar. 2022.

HUA, C.; BASS, J. K.; KHAN, R.; KUN, L. E.; MERCHANT, T.

E. Hearing Loss After Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors: Effect of Cochlear Dose. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 72, n. 3, p. 892–899, 2008.

HUDSON, M. M. et

al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 22, p. 2371–2381, 2013a.

HUDSON, M. M. et

al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 22, p. 2371–2381, 2013b.

INABA, H.; PUI, C.H. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 9, p. 1926, 2021.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva).

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil; Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JOHNSTON, W. T.; ERDMANN, F.; NEWTON, R.; STELIAROVA-FOUCHER, E.; SCHUZ, J.; ROMAN, E. Childhood cancer: estimating regional and global incidence. **Cancer Epidemiology**, v. 71, p. 101662, 2021.

JONES, D. P.; SPUNT, S. L.; GREEN, D.; SPRINGATE, J. E.. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood:

A report from the children's oncology group **Pediatric Blood and Cancer**, v. 51, n. 6, p. 724-731, 2008.

KNIGHT, K. R. G.; KRAEMER, D. F.; NEUWELT, E.

A. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 34, p. 8588–8596, 2005.

KOWALCZYK, J. R. et al. Incidence and clinical characteristics of second malignant neoplasms in children: a multicenter study of a polish pediatric leukemia/lymphoma group. **Medical Science Monitor**, v. 10, n. 3, 2004.

KRAWCZUK-RYBAK, M. et al. Health status of Polish children and adolescents after cancer treatment. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 3, p. 437–447, 2018.

KUPERMAN, H.; BATTISTIN, C.; MOREIRA, A. C. F.; CORNACCHIONI, A. L.; ODONE FILHO, V.; SETIAN, N.; DAMIANI, D. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 9, p. 819–825, 2010.

LACAVA, V.; COPPOLINO, G.; PUNTORIERI, E.; CERNARO, V.; LUPICA, R.; VISCONTI, L.; BUEMI, A.; SANTORO, D.; BUEMI, M. Nephro-oncology: a link in evolution. **Renal failure**, v. 37, n. 8, p. 1260-1266, 2015.

LANDIER, W.; ARMENIAN, S.; BHATIA, S. Late effects of childhood cancer and its treatment. **Pediatric Clinics**, v. 62, n. 1, p. 275-300, 2015.

LANDIER, W.; SKINNER, R.; WALLACE W. H.; HJORT, L.; MULDER, R. L.; LENNIE WONG, F.; YASUI, Y.; BHAKTA, N.; CONSTINE, L. S.; BHATIA, S.; KREMER, L. C.; HUDSON, M. M. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 21, p. 2216–2222, 2018.

LEVINE, J. M.; WHITTON, J. A.; GINSBERG, J. P.; GREEN, D. M.; LEISENRING, W. M.; STOVALL, M.; ROBISON, L. L.; ARMSTRONG, G. T.; SKLAR, C. A. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 124, n. 5, p. 1044-1052, 2018.

LICHT, S. F. et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study: A cohort study of 21,297 childhood cancer survivors. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 5, 2017.

LIPSHULTZ S. E.; SCULLY, R. E.; LIPSITZ, S. R.; SALLAN, S. E.; SILVERMAN, L. B.; MILLER, T. L.; BARRY, E. V.; ASSELIN, B. L.; ATHALE, U.; CLAVELL, L. A.; LARSEN, E. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 10, p. 950-961, 2010.

LIPSHULTZ, S. E. et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. **Circulation**, v. 128, n. 17, p. 1927-1995, 2013.

LIVINALLI, A.; SILVA, M. T.; LOPES, L. C. Late adverse effects related to treatment in a cohort of survivors of childhood and adolescent cancer. **Medicine**, v. 98, n. 12, p. e14921, 2019.

LOPES, L. F.; CAMARGO, B. DE; BIANCHI, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 277–284, 2000.

LOW, W. K.; TOH, S. T.; WEE, J.; FOOK-CHONG, S. M.; WANG, D. Y. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: A single, blinded, randomized study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 12, p. 1904–1909, 2006.

MARINA, N. M. et al. Longitudinal follow-up of adult survivors of Ewing sarcoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 123, n. 13, p. 2551–2560, 2017.

MAZARO, I. A. R. et al. "Obesidade e fatores de risco cardiovascular em estudantes de Sorocaba, SP." **Revista da Associação Médica Brasileira** 57 (2011): 674-680.

MELO, M. E. Diagnóstico Da Obesidade Infantil. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO**, 2011. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/552fe98518b8a.pdf>. Acesso em 29 mar. 2022.

MERMEJO, L. M.; et al. Altered expression of noncanonical Wnt pathway genes in paediatric and adult adrenocortical tumours. **Clinical endocrinology**, v. 81, n. 4, p. 503-510, 2014.

MERTENS, A. C.; LI, Q.; NEGLIA, J. P.; WASILEWSKI, K.; LEISENRING, W.; ARMSTRONG, G. T.; ROBISON, L. L.; YASUI, Y. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 19, p. 1368–1379, 2008.

MOLINARI, P. C. C.; LEDERMAN, H. M.; LEE, M. L. M.; CARAN, E. M. M. Avaliação dos efeitos ósseos tardios e composição corporal de crianças e adolescentes tratados de leucemia linfóide aguda segundo protocolos brasileiros. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, p. 78-85, 2017.

MOSTOUFI-MOAB, S.; SEIDEL, K.; LEISENRING, W. M.; ARMSTRONG, G. T.; OEFFINGER, K. C.; STOVALL, M.; MEACHAN, L. R.; GREEN, D. M.; WEATHERS, R.; GINSBERG, J. P.; ROBISON, L. L.; SKLAR, C. A. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 27, p. 3240–3247, 2016.

MUELLER, S. et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 86, n. 4, p. 649-655, 2013.

MULROONEY, D.; YEAZEL, M.; KAWASHIMA, T. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. **Bmj**, v. 339, 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 30 out. 2020.

Disponível em:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Acesso em 04 abr. 2022.

NEU, M. A.; RUSSO, A.; WINGERTER, A.; ALT, F.; THERUVATH, J.; MALKI, K.; KRON, B.; DITTRICH, M.; LOTZ, J.; STEIN, R.; BEETZ, R.; FABER, J.. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 10, p. 1915-1925, 2017.

O'BRIEN, M. M.; DONALDSON, S. S.; BALISE, R. R.; WHITTEMORE, A. L.; LINK, M.

P. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 7, p. 1232–1239, 2010.

OEFFINGER, K. C.; MERTENS, A. C.; SKLAR, C. A.; YASUI, Y.; FEARS, T.; STOVALL, M.; VIK, T. A.; INSPIK, P. D.; ROBISON, L.

L. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:

A report from the childhood cancer survivor study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 1359–1365, 2003.

OEFFINGER, K. C. et

al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 15, p. 1572–1582, 2006.

OVERBEEK, A.; BERG, M. H.; LEEUWEN, F. E.; KASPERS, G. J. L.; LAMBALK, C. B.; BROEDER, E. D. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: a systematic review. **Cancer treatment reviews**, v. 53, p. 10-24, 2017.

OZONO, S.; ISHIDA, Y.; HONDA, M.; OKAMURA, J.; ASAMI, K.; MAEDA, N.;

SAKAMOTO, N.; INADA, H.; IWAI, T.; KAMIBEPPU, K.; KAKKE, N.; HORIBE, K.

General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 10, p. 932–940, 2014.

PALMER S. L. et al.: Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study.

Journal of Clinical Oncology, v. 31, n. 28, p. 3494-3500, 2013.

- PAIVA M. G.; PETRILLI, A. S.; MOISÉS, V. A.; MACEDO, C. R.; TANAKA, C.; CAMPOS, O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. **Pediatric blood & cancer**, v. 45, n. 7, p. 902-908, 2005.
- PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES 2008 – 2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil; Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
- PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2019: Atenção primária à saúde e informações antropométricas, Rio de Janeiro: IBGE, 2020.
- PHILLIPS, S. M.; PADGETT, L. S.; LEISENRING, W. M.; STRATTON, K K.; BISHOP, K. R.
K. Survivors of Childhood Cancer in the United States: Prevalence and Burden of Morbidity. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 176, n. 1, p. 100–106, 2015.
- PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G.; ADAMSON, P. C.; BLANEY, S. M.; HELMAN, L. J. **Principles and practice of pediatric oncology**. 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015.
- RENARD; M. et al. Second neoplasm in children treated in EORTC 58881 trial for acute lymphoblastic malignancies: low incidence of CNS tumors. **Pediatric blood & cancer**, v. 57, n. 1, p. 119-125, 2011.
- ROBISON, L. L.; HUDSON, M. M. Survivors of childhood and adolescent cancer: Life-long risks and responsibilities. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 1, p. 61–70, 2014.
- RAI, S.; HOWARD, S. C.; NEEL, M. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, p. 1525-1531, 2007.
- ROSE, S. R.; HORNE, V. E.; HOWELL, J.; LAWSON, S. A.; RUTTER, M. M.; TROTMAN, G. E.; CORATHERS, S. D. Late endocrine effects of childhood cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 6, p. 319-336, 2016.
- SCHOLZ-KREISEL P.; KAATSCH, P.; SPIX, C.; SCHMIDBERGER, H.; MARRON, M.; GRABOW, D.; BECKER, C.; BLETTNER, M. Second malignancies following childhood cancer treatment in Germany from 1980 to 2014: a registry-based analysis. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 23, p. 385, 2018.
- SEBER, A. et al. I Diretriz brasileira de cardio-oncologia pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 5, p. 1-68, 2013.
- SEELER, R. A. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 269, n. 20, p. 2681, 2020.

- SETH, R.; SINGH, A.; SETH, S.; SAPRA, S. Late effects of treatment in survivors of childhood cancers: A single-centre experience. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 146, n. 2, p. 216, 2017.
- SHAIKH, F.; DUPUIS, L. L.; ALEXANDER, S.; GUPTA, A.; MERTENS, L.; NATHAN, P. C. Cardioprotection and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children receiving anthracycline chemotherapy: A systematic review and meta-Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 4, 2016.
- SIGNORELLI, C.; WAKEFIELD, C. E.; FARDELL, J. E.; WALLACE, H. B.; ROBERTSON, E. G.; MCLOONE, J. K.; COHN, R. J. The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 114, p. 131–138, 2017.
- SIVIERO-MIACHON, A. A.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; GUERRA-JUNIOR, G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 190–200, 2009.
- SOUZA, L. N. S. **Doença de Hodgkin: análise do protocolo DH-II-90**. 2010. 139p. Dissertação de Mestrado – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- STOHR, W.; PAULIDES, M.; BIELACK, S.; JURGENS, H.; TREUNER, J.; ROSSI, R.; LANGER, T.; BECK, J. D. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. **Pediatric blood & cancer**, v. 48, n. 4, p. 447-452, 2007.
- TEEPEN, J. C. et al. Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: Role of chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 20, p. 2288–2298, 2017.
- TEIXEIRA, J. F. C.; MAIA-LEMOS, P. S.; CYPRIANO, M. C.; PISANI, L. P. The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 6, p. 559–566, 2016.
- TONOREZOS, E. S.; VEGA, G. L.; SKLAR, C. A.; CHOU, J. F.; MOSKOWITZ, C. S.; MO, Q.; CHURCH, T. S.; ROSS, R.; JANISZEWSKI, P. M.; OEFFINGER, K. C. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 58, n. 1, p. 31–36, 2012.
- TURCOTTE, L. M. et al. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 34, p. 3310, 2019.

VAN AS, J. W.; VAN DEN BERG, H.; VAN DALEN, E. C.
Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 5, 2019.

VAN DALEN, E. C.; CAIRON, H. N.; DICKINSON, H. O.; KREMER, L. C. M.
Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **Cochrane Database of Systematic Review**, v. 2, p. CD003917, 2008

VAN DER PAL, H. J. et al.
High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 13, p. 1429–1437, 2012.

VIANI, K. H. **Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição**. 2019. 84p. Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019

VOM ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GOTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P.
The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 867–872, 2007.

WARD, E.; DE SANTIS, C.; ROBBINS, A.; KOHLER, B.; JEMAL, A.
Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 2, p. 83–103, 2014.

WARD, Z. J.; YEH, J. M.; BHAKTA, N.; FRAZIER, A. L.; GIRARDI, F.; ATUN, R.
Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 7, p. 972-983, 2019.

WASILEWSKI-MASKER, K.; KASTE, S. C.; HUDSON, M. M.; ESIASHVILL, N.; MATTANO, L. A.; MEACHAM, L.
R. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: Long-term follow-up guidelines and review of the literature. **Pediatrics**, v. 121, n. 3, 2008.

WEISS, A.; SOMMER, G.; KASTELER, R.; SCHEINEMANN, K.; GROTZER, M.; KOMPIS, M.; KUEHNI, C. E.
Long-term auditory complications after childhood cancer: A report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. **Pediatric blood & cancer**, v. 64, n. 2, p. 364-373, 2017.

WHO (World of Health Organization). Growth reference data for 5-19 years. **WHO**, 2013. Disponível em: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>. Acesso em 04 abr. 2022.

WINTHER, J. F. et al.
Childhood cancer survivor cohorts in Europe. **Acta Oncologica**, v. 54, n. 5, p. 655–668, 2015.

9. APÊNDICES

Tabela 25: distribuição de efeitos tardios de acordo com a neoplasia de base.

Medulo (n=12)	Tus sólidos (n=25)	NBL (n=5)	RMS (n = 9)	Ewing (n = 14)	OS (n= 14)	Wilms n = 22	LNH (n = 24)	LH (n = 14)	LMA (n = 21)	LLA (n = 57)	Total (245)
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
6	5	1	2	8	3	8	9	5	10	16	89
1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	5
0	2	0	1	7	0	2	0	0	0	1	13
1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	4
9	3	0	0	0	0	0	0	6	0	0	22
7	1	0	2	1	0	1	0	2	0	2	24
1	4	0	2	1	5	0	0	0	0	0	15
1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	4
4	2	0	0	0	0	0	5	0	0	1	23
28	17	1	9	19	9	10	16	15	10	23	195

Neoplasia /ET	SN C (23)	EPN (5)
Cardiotoxicidade	0	0
Sobrepeso/obesidade	13	3
Alteração de DMO	0	0
Aterações renais	0	0
Alterações gonadais	0	0
Distúrbios de tireóide	3	1
Baixa estatura	7	1
Perda auditiva	2	0
Neoplasia maligna secundária	0	0
Outros	11	0
Total	34	4

Abreviações: EPN = ependimoma; ET = efeito tardio; LH = linfoma de Hodgkin; LLA = leucemia linfoblástica aguda; LNH = linfoma não-Hodgkin; LMA = leucemia mieloide aguda; medulo = meduloblastoma; NBL = neuroblastoma; OS = osteossarcoma; RMS = rabdomiossarcoma; SNC = sistema nervoso central; tus = tumores.

Tabela 26: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com a idade ao diagnóstico.
Abreviações: Dx = diagnóstico.

Idade ao dx	ET		
	Sim	Não	Total
Frequência			
N (%)			
0-5	55 51.89	51 48.11	106
6-10	43 61.43	27 38.57	70
≥11	34 49.28	35 50.72	69
Total	132	113	245

Teste exato de Fisher: p-valor = 0,31

Tabela 27: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com a era de tratamento.

Era de tto	ET		
	Frequência		
N (%)	Sim	Não	Total
<2010	74 54.41	62 45.59	136
≥2010	58 53.21	51 46.79	109
Total	132	113	245

Teste exato de Fisher: p-valor = 0,90

Abreviações: Tto = tratamento.

Tabela 28: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o sexo.

Sexo	ET		
	Frequência		
N (%)	Sim	Não	Total
Feminino	61 51.69	57 48.31	118
Masculino	71 55.91	56 44.09	127
Total	132	113	245

Teste exato de Fisher: p-valor = 0,52. Abreviações: Tto = tratamento.

Tabela 29: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o tipo de tratamento recebido.

Tipo de tto	ET		
	Sim	Não	Total
Frequência			
N (%)			
Só QT	42 42.42	57 57.58	99
QT + RTx	15 65.22	8 34.78	23
QT + RTx + Cx	40 80.00	10 20.00	50
QT + Cx	33 48.53	35 51.47	68
RTx + Cx	2 40.00	3 60.00	5
Total	132	113	245

Teste exato de Fisher: p-valor < 0,01

Abreviações: tto = tratamento; QT = quimioterapia; RTx = radioterapia; Cx = cirurgia.

Tabela 30: frequência de indivíduos que apresentaram ET, de acordo com o tipo de radioterapia recebida.

Tipo de Rtx	ET		
	Sim	Não	Total
Frequência N (%)			
Conformacional	38 76.00	12 24.00	50
IMRT	11 61.11	7 38.89	18
Outros	6 85.71	1 14.29	7
Total	55	20	75

Teste exato de Fisher: p-valor = 0,42

Abreviações: RTx = radioterapia; IMRT = *Intensity-modulated radiotherapy*.

Tabela 31: dados descritivos sobre IMC e Zscores da casuística nos momentos ao diagnóstico (Pré), após o tratamento (Pós) e na avaliação mais recente (Atual).

Tempo	N	Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
<i>Pré</i>	245	IMC	17.40	3.52	9.80	30.60
		Zscore	0.11	1.56	-4.99	5.52
<i>Pós</i>	245	IMC	19.09	4.25	12.80	36.20
		Zscore	0.64	1.35	-3.15	4.49
<i>Atual</i>	245	IMC	21.77	4.91	12.80	40.20
		Zscore	0.48	1.36	-3.31	3.67

Abreviações: DP = desvio-padrão; N = número amostral; IMC = índice de massa corpórea.

Tabela 32: na faixa etária de 0 a 4 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).

	Pré		Pós	
N (%)	Eutrofia	Sobrepeso	Total	
Eutrofia	3 60.00	2 40.00	5	
Magreza	1 100.00	0 0.00	1	
Total	4	2	6	

Teste de McNemar: p-valor = *

Tabela 33: na faixa etária de 0 a 4 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).

	Pré		Atual	
N (%)	Eutrofia	Sobrepeso	Total	
Eutrofia	3 60.00	2 40.00	5	
Magreza	1 100.00	0 0.00	1	
Total	4	2	6	

Teste de McNemar: p-valor = *

Tabela 34: na faixa etária de 5 a 9 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).

Pré	Pós			Total
	N (%)	Eutrofia	Sobrepeso	
Eutrofia	21 91.30	1 4.35	1 4.35	23
Magreza	1 100.00	0 0.00	0 0.00	1
Sobrepeso	2 40.00	2 40.00	1 20.00	5
Obesidade	0 0.00	0 0.00	2 100.00	2
Total	24	3	4	31
Eventos não disponíveis = 2				
Teste de McNemar: p-valor = *				

Tabela 35: na faixa etária de 5 a 9 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).

Pré	Atual			Total
	N (%)	Eutrofia	Sobrepeso	
Eutrofia	12 52.17	5 21.74	6 26.09	23
Magreza	1 100.00	0 0.00	0 0.00	1
Sobrepeso	2 40.00	1 20.00	2 40.00	5
Obesidade	0 0.00	2 100.00	0 0.00	2
Total	15	8	8	31
Eventos não disponíveis = 2				
Teste de McNemar: p-valor = *				

Tabela 36: na faixa etária de 10 a 19 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).

	Pré		Pós		Total
	N (%)	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	
Eutrofia	53	1	17	1	72
	73.61	1.39	23.61	1.39	
Magreza	5	3	1	1	10
	50.00	30.00	10.00	10.00	
Sobrepeso	3	0	10	8	21
	14.29	0.00	47.62	38.10	
Obesidade	0	0	1	13	14
	0.00	0.00	7.14	92.86	
Total	61	4	29	23	117

Eventos não disponíveis = 19

Teste de McNemar: p-valor < 0,01

Tabela 37: na faixa etária de 10 a 19 anos, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).

	Pré		Atual		Total
	N (%)	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	
Eutrofia	55	4	12	1	72
	76.39	5.56	16.67	1.39	
Magreza	4	2	3	1	10
	40.00	20.00	30.00	10.00	
Sobrepeso	9	0	8	4	21
	42.86	0.00	38.10	19.05	
Obesidade	3	0	2	9	14
	21.43	0.00	14.29	64.29	
Total	71	6	25	15	117

Eventos não disponíveis = 19

Teste de McNemar: p-valor = 0,41

Tabela 38: na faixa etária de 20 anos ou mais, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e após o tratamento (Pós).

Pré	Pós				Total
	N (%)	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	
Eutrofia	31 73.81	1 2.38	10 23.81	0 0.00	42
Magreza	5 71.43	1 14.29	1 14.29	0 0.00	7
Sobrepeso	2 33.33	0 0.00	2 33.33	2 33.33	6
Obesidade	2 28.57	0 0.00	1 14.29	4 57.14	7
Total	40	2	14	6	62
Eventos não disponíveis = 8					
Teste de McNemar: p-valor = 0,08					

Tabela 39: na faixa etária de 20 anos ou mais, classificação do Zscore de IMC nos momentos ao diagnóstico (Pré) e na avaliação mais recente (Atual).

Pré	Atual				Total
	N (%)	Eutrofia	Magreza	Sobrepeso	
Eutrofia	28 66.67	1 2.38	12 28.57	1 2.38	42
Magreza	4 57.14	2 28.57	1 14.29	0 0.00	7
Sobrepeso	1 16.67	0 0.00	3 50.00	2 33.33	6
Obesidade	2 28.57	0 0.00	2 28.57	3 42.86	7
Total	35	3	18	6	62
Eventos não disponíveis = 8					
Teste de McNemar: p-valor = 0,06					

Tabela 40: comparação entre estudos brasileiros encontrados.

Autoria	Ano de publicação	Tipo de estudo	Neoplasias abordadas	Número de pacientes	Tempo de seguimento	ETs avaliados	Prevalência/incidência
Livinalli, A.	2019	Caso-controle	LLA, linfomas, neuroblastoma Wilms, OS, Ewing RMS, TCG	62	3 a 17	Cardiovasculares Endócrinos e metabólicos Musculoesqueléticos Auditivo Renais	27,4
Nobrega, VT.	2014	Coorte retrospectiva	LLA	38	2 a 16	Cardiovasculares Endócrinos e metabólicos Musculoesqueléticos Neurológicos	52,6
Gatiboni, T.	2014	Coorte retrospectiva	Linfoma de Hodgkin	51	6,9	Musculoesqueléticos Neoplasia secundária Pulmonares Endócrinos e metabólicos	35,3
Kuperman et al.	2010	Epidemiológico	Leucemia, linfomas, Ewing Hepatoblastoma, HCL Neuroblastoma, retinoblastoma Wilms, tumores SNC	320	2 a 27	Endócrinos e metabólicos	30
Molinari et al.	2017	Transversal	LLA	101	7,4 a 12,8	Musculoesqueléticos	6,9 a 45
Lopes et al.	2000	Coorte retrospectiva	LLA, Wilms	123	-	Odontológicas Renais Neoplasia secundária	4 a 82,9
Souza, LNS.	2010	Coorte retrospectiva	Linfoma de Hodgkin	68	-	Endócrinos e metabólicos Musculoesqueléticos Pulmonares	53,8
Belin, CHS.	2017	Quantitativo longitudinal	Leucemias e linfomas	25	-	Sobrepeso/obesidade	40

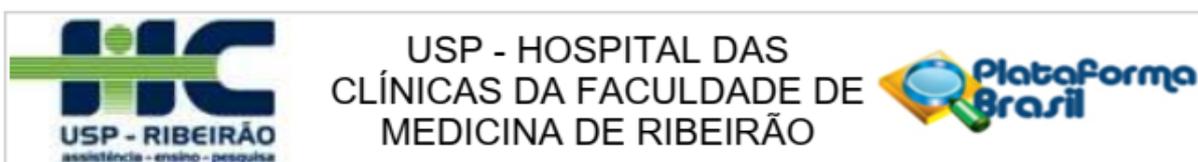
10. ANEXOS

CHEMOTHERAPY		ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS (CONT)																							
Sec #	Therapeutic Exposure	Potential Late Effects	Periodic Evaluation																						
33	<p>Anthracycline Antibiotics</p> <p>Doxorubicin</p> <p>Doxorubicin</p> <p>Epirubicin</p> <p>Iflurubicin</p> <p>Mitoxantrone</p> <p>Dose Conversion</p> <p>To gauge the frequency of screening, use the following formulas to convert to doxorubicin isotoxic equivalents prior to calculating total cumulative anthracycline dose. Clinical judgment should ultimately be used to determine indicated screening for individual patients.</p> <p>Doxorubicin: Multiply total dose x 1</p> <p>Doxorubicin: Multiply total dose x 0.5</p> <p>Epirubicin: Multiply total dose x 0.67</p> <p>Iflurubicin: Multiply total dose x 5</p> <p>Mitoxantrone: Multiply total dose x 4</p>	<p>Cardiac toxicity</p> <p>Cardiomyopathy</p> <p>Subclinical left ventricular dysfunction</p> <p>Congestive heart failure</p> <p>Arrhythmia</p>	<p>HISTORY</p> <p>Shortness of breath</p> <p>Dyspnea on exertion</p> <p>Orthopnea</p> <p>Chest pain</p> <p>Palpitations</p> <p>If under 25 yrs: abdominal symptoms (nausea, vomiting)</p> <p>Yearly</p> <p>PHYSICAL</p> <p>Blood pressure</p> <p>Cardiac exam</p> <p>Yearly</p> <p>SCREENING</p> <p>ECHO (or comparable imaging to evaluate cardiac function)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anthracycline Dose*</th> <th>Radiation Dose**</th> <th>Recommended Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>None</td> <td>< 15 Gy or none</td> <td>No screening</td> </tr> <tr> <td>> 15</td> <td>< 25 Gy</td> <td>Every 5 years</td> </tr> <tr> <td>> 25 Gy</td> <td>> 25 Gy</td> <td>Every 2 years</td> </tr> <tr> <td>< 250 mg/m²</td> <td>< 15 Gy or none</td> <td>Every 5 years</td> </tr> <tr> <td>> 250 mg/m²</td> <td>> 15 Gy</td> <td>Every 2 years</td> </tr> <tr> <td>> 250 mg/m²</td> <td>Any or none</td> <td>Every 2 years</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Based on doxorubicin isotoxic equivalent dose. See dose conversion information in section 32.</p> <p>**Based on radiation dose with potential impact to heart (radical to chest, axillary, spine, thoracic, axilla, etc. see section 7).</p>	Anthracycline Dose*	Radiation Dose**	Recommended Frequency	None	< 15 Gy or none	No screening	> 15	< 25 Gy	Every 5 years	> 25 Gy	> 25 Gy	Every 2 years	< 250 mg/m ²	< 15 Gy or none	Every 5 years	> 250 mg/m ²	> 15 Gy	Every 2 years	> 250 mg/m ²	Any or none	Every 2 years	<p>HEALTH LINKS</p> <p>Heart Health</p> <p>Cardiovascular Risk Factors</p> <p>Diet and Physical Activity</p> <p>COUNSELING</p> <p>Maintain appropriate weight, blood pressure and heart-healthy diet.</p> <p>Regarding exercise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regular exercise is generally safe and should be encouraged for patients who have normal LV systolic function. - Survivors with asymptomatic cardiomyopathy should consult cardiology to define limits and precautions for physical activity. - Cardiology consultation may be reasonable to define limits and precautions for physical activity for high risk survivors (i.e., those requiring an ECHO every 2 years) who plan to participate in intensive exercise. <p>If QTc interval is prolonged: Caution regarding use of medications that may further prolong the QTc interval (e.g., tricyclic anti-depressants, anti-fungals, macrolide antibiotics, metronidazole).</p> <p>POTENTIAL CONSIDERATIONS FOR FURTHER TESTING AND INTERVENTION</p> <p>Cardiac MRI as an adjunct imaging modality when echocardiographic images are suboptimal. Cardiology consultation in patients with subclinical abnormalities on screening evaluations, left ventricular dysfunction, dysrhythmias, or prolonged QTc interval.</p> <p>Female patients only: For patients who are pregnant or planning to become pregnant, additional cardiology evaluation is indicated in patients who received:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >250 mg/m² anthracyclines - >35 Gy chest radiation, or - Anthracycline (any dose) combined with chest radiation (≥15 Gy) <p>Evaluation should include a baseline echocardiogram (pre- or early-pregnancy). For those without prior abnormalities and with normal pre- or early-pregnancy baseline echocardiograms, follow-up echocardiograms may be obtained at the provider's discretion. Those with a history of systolic dysfunction or with pre- or early-pregnancy systolic dysfunction are at highest risk for pregnancy-associated cardiomyopathy. Such individuals should be monitored periodically during pregnancy and during labor and delivery due to increased risk for cardiac failure.</p>
Anthracycline Dose*	Radiation Dose**	Recommended Frequency																							
None	< 15 Gy or none	No screening																							
> 15	< 25 Gy	Every 5 years																							
> 25 Gy	> 25 Gy	Every 2 years																							
< 250 mg/m ²	< 15 Gy or none	Every 5 years																							
> 250 mg/m ²	> 15 Gy	Every 2 years																							
> 250 mg/m ²	Any or none	Every 2 years																							
<p>Additional Information</p> <p>Although Mitoxantrone technically belongs to the anthraquinone class of anti-tumor antibiotics, it is related to the anthracycline family and is included in this section because of its cardiotoxic potential.</p>			<p>SYSTEM = Cardiovascular</p> <p>SCORE = 1</p>																						

Figura 11: exemplo de diretriz de triagem de efeitos tardios, no caso de sobreviventes que receberam antracíclicos. Extraído de LTFUG, do COG. Disponível em www.survivorshipeguideline.org.

Blood and lymphatic system disorders				
Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.				
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.				
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.				
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.				

Figura 12: exemplo de descrição de efeitos adversos medicamentosos, especificamente distúrbios hematológicos. Extraído de CTCAE (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em pacientes sobreviventes de câncer infantojuvenil

Pesquisador: RACHEL SAMHAN MARTINS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 88479818.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.665.511

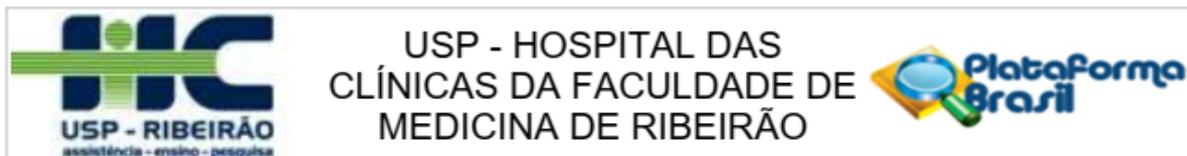
Apresentação do Projeto:

Estudo observacional analítico de coorte retrospectiva. Serão incluídos os pacientes sobreviventes de câncer infantil em seguimento ou que já receberam alta no Ambulatório de Hematologia (AHEI) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, podendo ser incluídos também pacientes que vieram a óbito.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário é avaliar a incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em pacientes sobreviventes do câncer infantojuvenil dos últimos 16 anos do serviço de oncologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Os objetivos secundários são: (a) Elencar as modalidades de tratamento oncológico recebidos pelos pacientes incluídos no estudo, incluindo doses acumuladas de quimioterapia e radioterapia. (b) Avaliar a incidência dos seguintes efeitos tardios e efeitos adversos que se apresentem antes de 5 anos após o término do tratamento nos sobreviventes de câncer: perda auditiva, alterações oculares, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, alterações de hormônios tireoidianos, alterações genitourinárias, alterações da função gonadal, alterações de crescimento, alterações de densidade óssea, obesidade e neoplasias malignas secundárias, por meio do rastreamento com exames laboratoriais e de imagem ou demais exames complementares cabíveis. (c) Determinar fatores de risco associados à ocorrência dos

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.865.511

efeitos tardios na população do estudo, e comparar com dados da literatura médica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os pesquisadores argumentam que a pesquisa apenas inclui a possibilidade de quebra de privacidade e/ou confidencialidade das informações, como potencial risco, e serão tomadas medidas cabíveis para minimizar essa possibilidade. Observar que os dados serão obtidos de prontuários, o que minimiza a possibilidade de outros riscos e desconfortos.

Benefícios: Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Mesmo tratando-se de uma pesquisa retrospectiva quanto à obtenção dos dados (os dados serão obtidos de prontuários), os pesquisadores pretendem obter o consentimento (ou assentimento) dos participantes por meio da assinatura do TCLE (ou termo de assentimento).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

É apresentada a autorização para acesso ao prontuário do paciente, a Folha de Rosto, o orçamento e sua aprovação pela UPC local, os termos de consentimento livre e esclarecido e de assentimento, e o cronograma de realização do estudo. O TCLE e o termo de assentimento são escritos em uma linguagem clara.

Recomendações:

A pesquisadora atendeu adequadamente as recomendações solicitadas no parecer anterior.

Abaixo seguem as modificações realizadas:

- foi suprimido de ambos os termos o parágrafo "Eu,...", que era uma declaração do participante;
- ambos os termos foram reconfigurados de modo que a parte para assinaturas do participante ou responsável e pesquisador fique logo abaixo do texto do termo, não em folha separada;
- foi frisado o acesso do participante aos resultados da pesquisa na sessão intitulada "A informação obtida é confidencial?";
- foi citado que o participante receberá uma via do termo, a qual ficará em sua posse;
- foi explicitado o telefone do CEP do HCRP e que o participante poderá contatar o mesmo caso tenha dúvidas envolvendo questões éticas, além do contato da pesquisadora, no último parágrafo dos termos.

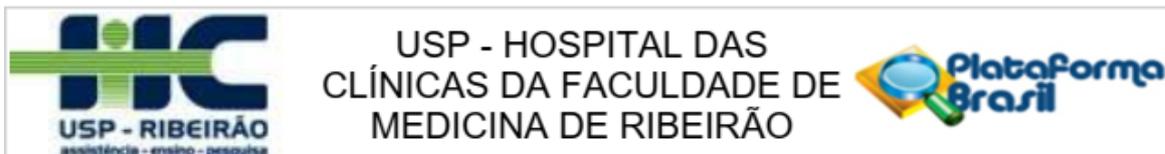
O projeto não sofreu alterações; assim sendo, não foi anexada outra versão do projeto completo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, o Termo de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
Bairro: MONTE ALEGRE		CEP: 14.048-900
UF: SP	Município: RIBEIRAO PRETO	
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

Figura 14: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local (continua na próxima página).



Continuação do Parecer: 2.665.511

Consentimento Livre e Esclarecido TCLE Versão 2 de 15.05.2018, assim como o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido TALE Versão 2 de 15.05.2018 podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

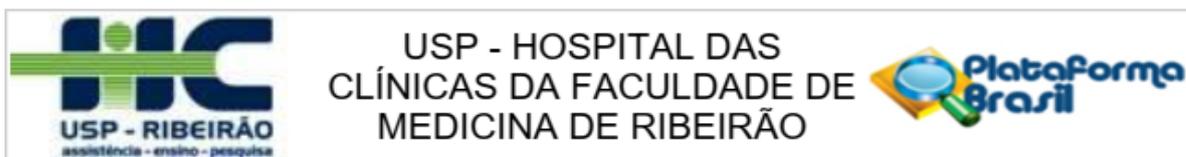
Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1092989.pdf	15/05/2018 14:29:32		Aceito
Outros	respostaaparecerCEP_15052018.docx	15/05/2018 14:29:01	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_versao2_15052018.docx	15/05/2018 14:27:53	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2_15052018.docx	15/05/2018 14:27:22	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Outros	documento_upc2.pdf	26/04/2018 10:43:26	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Outros	documento_DPP1.pdf	25/04/2018 11:20:20	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Outros	documento_same.pdf	25/04/2018 11:17:30	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_responsaveismaiores.pdf	25/04/2018 11:16:26	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_menoresdeidade.pdf	25/04/2018 11:16:10	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDoutorado2018_versoafinalparaCEP.pdf	25/04/2018 11:15:33	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Figura 15: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local (continua na próxima página).



Continuação do Parecer: 2.865.511

Folha de Rosto	folhaderosto_assinada.pdf	19/04/2018 11:38:21	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Cronograma	Cronograma_RSM.docx	26/03/2018 15:04:35	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito
Orçamento	OrcamentoProjetoDeDoutorado_Rachel SamhanMartins.xlsx	26/03/2018 15:00:24	RACHEL SAMHAN MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 21 de Maio de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Figura 16: Documento de aprovação do projeto de pesquisa no CEP local.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES E PARA MAIORES DE IDADE

Nome da pesquisa: Incidência de Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico em Pacientes Sobreviventes de Câncer InfantoJuvenil

Pesquisadora responsável: Rachel Samhan Martins

Informações e Esclarecimentos

Prezado(a) responsável, ou participante,

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa conduzida por Rachel Samhan Martins, aluna do curso de doutorado do Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Antes de decidir se quer participar, é importante que você entenda a razão deste estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Por favor, leia atentamente todas as informações deste folheto e não deixe de fazer perguntas se tiver dúvidas.

Qual o objetivo deste estudo?

Nas últimas décadas, o tratamento de câncer infantil avançou muito e, assim, muitas crianças e adolescentes passaram a sobreviver depois do tratamento. Então esses pacientes foram sendo acompanhados com o tempo, e percebemos que eles podiam desenvolver complicações e efeitos indesejáveis do tratamento que fizeram, às vezes anos depois de terminar de tratar. Nós chamamos essas complicações de **efeitos tardios**.

Os pacientes podem desenvolver problemas de audição, de visão, de crescimento, problemas no coração, nos pulmões, nos rins, na bexiga, nos ossos, no cérebro, dentre outros, dependendo de qual tipo de tratamento receberam (ex se foi quimio e qual quimio foi, ou radioterapia).

Você ou a criança ou adolescente por quem você é responsável está sendo acompanhado nesse ambulatório para pacientes que já terminaram de tratar o câncer. Então esta pesquisa quer saber quantos pacientes desenvolveram esses efeitos tardios, quais foram os efeitos, qual era o tipo de câncer e de tratamento que eles receberam, e se os que desenvolveram efeitos tardios estão acompanhando esses problemas.

Como será o estudo?

Quando você ou a criança ou adolescente por quem você é responsável vier na consulta no ambulatório, (caso você concordar em participar) nós vamos olhar no seu prontuário médico (ou dele(a)) e no sistema do HC, checar os exames e as consultas que você ou ele(a) já fez, para saber se você ou ele(a) desenvolveu algum desses efeitos tardios. E provavelmente, se sim, você já deve saber. Por exemplo, se você ou ele(a) ficou com perda de audição pelo tratamento de câncer no osso. E vocês não terão que vir ao hospital outras vezes além da rotina do ambulatório por causa da pesquisa. Depois, no final da pesquisa, nós vamos analisar todos esses dados para saber os resultados.

Preciso participar?

Sua participação nessa pesquisa é voluntária e só depende de você. Se decidir participar, você deve assinar esse documento chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Mesmo resolvendo participar, poderá desistir a qualquer momento.

Se você decidir não participar ou desistir depois de participar, isso não vai mudar em nada seu acompanhamento no ambulatório, vai continuar recebendo do seu médico e da equipe os cuidados que eles oferecem.

O que devo fazer?

Vocês não terão que fazer nada em especial, pois os dados serão levantados do prontuário médico.

Quais são os possíveis benefícios?

Esperamos com essa pesquisa entender melhor esse assunto dos efeitos tardios e contribuir para a ciência nesse campo. Assim, poderemos melhorar o cuidado ao pacientes que terminam de tratar câncer.

A informação obtida é confidencial?

As informações que coletarmos serão arquivadas, mas o seu nome ou da criança ou adolescente por quem você é responsável não será revelado ou incluído. A identificação será por um número, de forma confidencial. Somente a equipe de oncologia pediátrica continuará sabendo sobre seus dados ou os da criança ou adolescente por quem você é responsável. Possivelmente o resultado dessa pesquisa será publicado em revistas científicas ou apresentado em congressos, mas a identidade dos participantes será preservada. Você poderá ter acesso aos resultados da pesquisa, se quiser - isso é garantido a você.

E se eu tiver alguma dúvida?

Estarei à disposição para esclarecer dúvidas que vocês tenham. Podem me contatar pelo email rachelsamhan@gmail.com ou pelo telefone (16) 31014240. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é (16) 3602-2228, caso você tenha alguma dúvida envolvendo questões éticas da pesquisa também pode contatar o Comitê. Você receberá uma via deste Termo, que ficará em sua posse.

Nome _____ do _____ participante:

Nome _____ do _____ responsável:

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Anexo 1: TCLE.

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO O PARTICIPANTE - PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CAPACIDADE DE ENTENDIMENTO

Nome da pesquisa: Incidência de Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico em Pacientes Sobreviventes de Câncer InfantoJuvenil

Pesquisadora responsável: Rachel Samhan Martins

Informações e Esclarecimentos

Prezado(a) participante,

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa conduzida por Rachel Samhan Martins, aluna do curso de doutorado do Programa de Pós Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Antes de decidir se quer participar, é importante que você entenda a razão deste estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Por favor, leia atentamente todas as informações deste folheto e não deixe de fazer perguntas se tiver dúvidas.

Qual o objetivo deste estudo?

Nas últimas décadas, o tratamento de câncer infantil avançou muito e, assim, muitas crianças e adolescentes passaram a sobreviver depois do tratamento. Então esses pacientes foram sendo acompanhados com o tempo, e percebemos que eles podiam desenvolver complicações e efeitos indesejáveis do tratamento que fizeram, às vezes anos depois de terminar de tratar. Nós chamamos essas complicações de **efeitos tardios**.

Os pacientes podem desenvolver problemas de audição, de visão, de crescimento, problemas no coração, nos pulmões, nos rins, na bexiga, nos ossos, no cérebro, dentre outros, dependendo de qual tipo de tratamento receberam (ex se foi quimio e qual quimio foi, ou radioterapia).

Você está sendo acompanhado nesse ambulatório para pacientes que já terminaram de tratar o câncer. Então esta pesquisa quer saber quantos pacientes desenvolveram esses efeitos tardios, quais foram os efeitos, qual era o tipo de câncer e de tratamento que eles receberam, e se os que desenvolveram efeitos tardios estão acompanhando esses problemas.

Como será o estudo?

Quando você vier na consulta no ambulatório,(caso você concordar em participar) nós vamos olhar no seu prontuário médico e no sistema do HC, checar os exames e as consultas que você já fez, para saber se você desenvolveu algum desses efeitos tardios. E provavelmente, se sim, você já deve saber. Por exemplo, se você ficou com perda de audição pelo tratamento de câncer no osso. E você não terá que vir ao hospital outras vezes além da rotina do ambulatório por causa da pesquisa. Depois, no final da pesquisa, nós vamos analisar todos esses dados para saber os resultados.

Preciso participar?

Sua participação nessa pesquisa é voluntária e só depende de você. Se decidir participar, você deve assinar esse documento chamado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Mesmo resolvendo participar, poderá desistir a qualquer momento.

Se você decidir não participar ou desistir depois de participar, isso não vai mudar em nada seu acompanhamento no ambulatório, vai continuar recebendo do seu médico e da equipe os cuidados que eles oferecem.

O que devo fazer?

Você não terá que fazer nada em especial, pois os dados serão levantados do prontuário médico.

Quais são os possíveis benefícios?

Esperamos com essa pesquisa entender melhor esse assunto dos efeitos tardios e contribuir para a ciência nesse campo. Assim, poderemos melhorar o cuidado ao pacientes que terminam de tratar câncer.

A informação obtida é confidencial?

As informações que coletarmos serão arquivadas, mas o seu nome não será revelado ou incluído. A identificação será por um número, de forma confidencial. Somente a equipe de oncologia pediátrica continuará sabendo sobre seus dados. Possivelmente o resultado dessa pesquisa será publicado em revistas científicas ou apresentado em congressos, mas a identidade dos participantes será preservada. Você poderá ter acesso aos resultados da pesquisa, se quiser - isso é garantido a você.

E se eu tiver alguma dúvida?

Estarei à disposição para esclarecer dúvidas que você tenha. Pode me contatar pelo email rachelsamhan@gmail.com ou pelo telefone (16) 31014240. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é (16) 3602-2228, caso você tenha alguma dúvida envolvendo questões éticas da pesquisa também pode contatar o Comitê. Você receberá uma via deste Termo, a qual ficará em sua posse.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

Anexo 2: TALE.