

# Efeitos tardios do tratamento do câncer infantil

## *Late effects of childhood cancer treatment*

Klerize Anecely de Souza Silva<sup>1</sup>, Natalia Dassi<sup>2</sup>, Mariana Bohns Michalowski<sup>3</sup>, Liane Esteves Daudt<sup>4</sup>

### RESUMO

O câncer infanto-juvenil é considerado uma doença incomum, correspondendo a apenas 1 a 3% de todos os tumores malignos. Durante as últimas cinco décadas, os avanços no tratamento resultaram em uma sobrevivência em longo prazo superior a 80%. Assim, é essencial que o médico pediatra, além do oncologista pediátrico, estejam aptos a reconhecer e manejar inicialmente as principais consequências do tratamento oncológico. Dentre elas, estão as questões psicossociais, complicações cardiovasculares, metabólicas, déficits no desenvolvimento físico e cognitivo e até mesmo segundas neoplasias. Para o acompanhamento clínico dos sobreviventes do câncer infantil, é necessário conhecer a história médica pregressa do paciente e sua história familiar, o diagnóstico e o tratamento que foi realizado previamente. Com isso, um planejamento de acompanhamento e orientações pode ser instituído em longo prazo. O presente artigo visa auxiliar o pediatra no acompanhamento clínico dos pacientes tratados de uma neoplasia maligna na infância.

*Descritores:* Câncer infantil, sobreviventes do câncer, efeitos tardios.

### ABSTRACT

Childhood and adolescent cancer is considered an uncommon disease, corresponding to only 1 to 3% of all malignant tumors. Over the past five decades, advances in therapy have resulted in a long-term survival rate of > 80%. Therefore, it is essential that both pediatricians and pediatric oncologists be capable of recognizing and managing the main consequences of cancer treatment. Consequences may include psychosocial issues, cardiovascular and metabolic complications, physical and cognitive deficits, and even secondary neoplasms. For the clinical follow-up of childhood cancer survivors, knowledge of the patient's medical history and family history, as well of the diagnosis and treatment received, is necessary to allow planning of long-term follow-up and counseling. The objective of this article was to aid pediatricians in the clinical follow-up of patients who have been treated for cancer during childhood.

*Keywords:* Childhood cancer, cancer survivors, late effects.

O câncer infanto-juvenil é considerado uma doença incomum, correspondendo a apenas 1 a 3% de todos os tumores malignos<sup>1</sup>. A Região Sul é a terceira região com maior incidência de câncer infanto-juvenil no Brasil, com um total de 1.320 casos novos ao ano. Estima-se que as taxas de cura atualmente cheguem a cerca de 90% em patologias como as leucemias linfóides agudas em países desenvolvidos.

Mesmo assim, estas neoplasias correspondem à primeira causa de morte por doença em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos nestes países e em nossa realidade, conforme registros de 2013<sup>1</sup>.

No caso do Brasil, estima-se que ocorrerão 420.310 novos casos de câncer, excluídos os tumores de pele não melanoma, no ano de 2016. Destes, aproximadamente

1. Médica Oncologista Pediátrica, Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, RS.

2. Estudante de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA.

3. Professora, Departamento de Pediatria, FAMED, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA.

4. Professora, Departamento de Pediatria, FAMED, UFRGS. Serviço de Hematologia, HCPA.

Como citar este artigo: Silva KA, Dassi N, Michalowski MB, Daudt LE. Efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. Bol Cient Pediatr. 2016;05(3):87-91.

12.600 casos ocorrerão em crianças e adolescentes até os 19 anos. No que se refere ao tratamento, ao contrário do que se possa pensar, a criança tolera relativamente bem os efeitos colaterais agudos do tratamento. Entretanto, o uso do tratamento antineoplásico em uma idade precoce pode produzir “efeitos tardios”, resultando em complicações crônicas, tanto físicas quanto psicológicas que persistem ou se desenvolvem após 5 anos do diagnóstico<sup>2</sup>.

Dessa forma, a experiência do tratamento do câncer pediátrico é um processo complexo que pode afetar o desenvolvimento, a personalidade e os relacionamentos das crianças com seus familiares, seus colegas e a sociedade<sup>3</sup>.

Este dado é muito relevante, já que com os avanços recentes no tratamento houve um aumento significativo nas taxas de expectativa de vida. Durante as últimas cinco décadas, esses avanços resultaram em uma sobrevivência a longo prazo de mais de 80%<sup>4</sup>. Segundo dados americanos, existem hoje 379.100 indivíduos vivendo nos EUA diagnosticados com câncer < 21 anos, e a expectativa é que se atinja um número superior a 500.000 indivíduos no final de 2020.

Isto faz com que seja essencial que o médico pediatra, além do oncologista pediátrico, estejam aptos a reconhecer, prevenir e manejar as consequências do tratamento oncológico.

O câncer e seus diversos tratamentos podem não só afetar o bem-estar físico dos seus sobreviventes, mas também o bem-estar psicossocial<sup>5</sup>. Estudos indicam que a radioterapia, a quimioterapia e as cirurgias podem ter efeitos em longo prazo sobre o bem-estar psicossocial dos sobreviventes de câncer infantil, que incluem aumento de sintomas depressivos e diminuição da autoestima<sup>6</sup>.

Além das consequências psicossociais acima descritas, o tratamento oncológico pode ocasionar complicações cardiovasculares, metabólicas, déficits no desenvolvimento físico e cognitivo, e até mesmo segundas neoplasias.

A intensidade destes efeitos tardios depende de diversos fatores, tais como condição clínica e predisposição genética do paciente, tipo do tratamento empregado e idade da criança exposta. O tipo e a dose dos agentes quimioterápicos, além da intensidade e região corpórea de irradiação, são fatores que podem ser relacionados às manifestações clínicas tardias<sup>7,8</sup>.

Tais efeitos podem manifestar-se mais precocemente ou em longo prazo. Muitos dos efeitos ligados à radioterapia, tais como os endocrinológicos, por exemplo, podem não se manifestar nos primeiros anos após o término do

tratamento. Alguns efeitos provocados pela quimioterapia podem também se manifestar mais tardiamente, como insuficiência renal, cardiomiopatia e perda auditiva<sup>7,8</sup>.

Os efeitos tardios secundários ao transplante de medula óssea também têm ganhado destaque, podendo ser agudos ou crônicos, dependendo da presença ou ausência da doença de base, tipo do transplante, quimioterapia preparatória, regime de radioterapia e uso de imunossupressores no pós-transplante<sup>9</sup>.

Entre os efeitos tardios, o desenvolvimento de uma segunda neoplasia já está bem estabelecido na literatura, sendo que indivíduos com história de câncer na infância apresentam 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver um segundo câncer em relação à população normal. O tempo de aparecimento não está bem definido, mas 3 a 12% das crianças desenvolvem uma segunda neoplasia nos primeiros 20 anos. Esta variação difere de acordo com a idade, tipo do primeiro tratamento oncológico, diagnóstico do primeiro câncer, condições genéticas propícias para o aparecimento e outros<sup>8</sup>.

Neste artigo, iremos traçar um esquema de como avaliar estes pacientes, abordando como fazer uma avaliação inicial e orientando de forma sucinta o acompanhamento.

### **Avaliação inicial**

De forma prática para o acompanhamento clínico dos sobreviventes do câncer infantil, o primeiro passo é conhecer a história médica pregressa do paciente, incluindo o diagnóstico e o tratamento que foi instituído previamente<sup>2</sup>. A Tabela 1 resume os elementos principais que devem ser conhecidos sempre que possível.

A partir do conhecimento da história médica pregressa, pode-se elencar possíveis hipóteses de complicações que a criança ou adolescente que foram submetidos a um tratamento oncológico possa ter ou vir a ter. Com isso, um planejamento de acompanhamento e orientações pode ser instituído a longo prazo.

### **Acompanhamento**

As consultas clínicas efetuadas após o término do tratamento devem ter como finalidade avaliar as toxicidades relacionadas ao tratamento, assim como risco de recaída. Enquanto o médico oncologista tende a se focar na avaliação da doença e potencial retorno da mesma, ao pediatra por sua característica agregadora e de compreensão da normalidade cabe lembrar que estes pacientes continuam se desenvolvendo tanto física quanto

**Tabela 1 -** Dados principais do resumo do tratamento oncológico prévio

Dados	Detalhes
Demográficos	Nome, gênero, tipo e tempo do tratamento
Diagnóstico	Diagnóstico inicial e locais acometidos Segunda neoplasia se presente, tipo e locais envolvidos
<b>Tratamento</b>	
Quimioterapia	Listar todos os quimioterápicos administrados e as vias de administração Conhecer a dose cumulativa por m <sup>2</sup> de alguns agentes, como antracíclicos Se recebeu Metotrexate IV ou IT, ou ambos.
Radioterapia	Quando, locais irradiados, dose total e frações
Cirurgias	Tipos e locais envolvidos
Transplante	Tipo, condicionamento, quando e se houve complicações como DECH
Terapia complementar	Tipo

IV = intravenoso, IT = intratecal, DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro.  
Adaptado de Pizzo, 2015<sup>2</sup>.

emocionalmente durante o período pós-terapia. Podemos utilizar vários parâmetros clínicos e laboratoriais para acompanhar aspectos ligados aos sistemas endócrino-lógico, respiratório, renal, cardíaco, entre outros, mas também utilizar recursos que avaliem as funções ligadas aos aspectos emocionais e sociais<sup>7,8</sup>.

Faz-se necessário destacar que o risco potencial de graves sequelas relacionadas com a terapia fornece a justificativa para o acompanhamento permanente dos sobreviventes de câncer infantil na vida adulta<sup>10</sup>.

A Tabela 2 apresenta alguns exemplos dos possíveis efeitos adversos ou tardios que os diferentes tipos de exposições terapêuticas e os fatores associados a um maior risco podem ocasionar e as respectivas recomendações de acompanhamento. O mais importante é lembrar que a identificação precoce das alterações mais frequentes pode ser feita através de medidas rotineiras de consultório pediátrico, tais como o uso sistemático das curvas de crescimento e avaliação de maturidade sexual através da escala de Tanner.

**Tabela 2 -** Efeitos tardios relacionados ao tratamento e recomendações para acompanhamento clínico

Efeitos adversos	Tratamento	Fatores associados	Recomendações
Psicossociais	Qualquer tipo	Tumores SNC Irradiação craniana Perda auditiva Idade mais avançada ao diagnóstico	Avaliação psicossocial anual
Déficit neurocognitivo	Irradiação craniana Metotrexate (IT, alta dose IV) Citarabina (alta dose IV)	Sexo feminino Idade mais jovem Irradiação craniana Metotrexate IT	Revisão do progresso escolar ou profissional anual Avaliação neuropsicológica

Continua >

IT = intratecal, IV = intravenoso, TBI = irradiação corporal total, QT = quimioterapia, RT = radioterapia.  
Adaptado de Landier, et al. 2015<sup>10</sup>.

**Tabela 2 -** Efeitos tardios relacionados ao tratamento e recomendações para acompanhamento clínico (continuação)

Efeitos adversos	Tratamento	Fatores associados	Recomendações
Perda auditiva	Irradiação craniana Cisplatina Carboplatina (doses mieloablativas ou se uso durante a infância)	Idade mais jovem ao tratamento Alta dose de quimioterapia e irradiação	Avaliação audiológica completa para os pacientes que receberam: Derivados da Platina; Irradiação craniana > 30 Gy: a cada 5 anos
Catarata	Irradiação craniana Irradiação corporal total Corticosteroides	Alta dose de Irradiação Combinação de corticosteroides e radioterapia	Avaliação oftalmológica anual Pacientes que receberam RT somente: Avaliação por oftalmologista anual se dose > 30 Gy ou TBI; A cada 3 anos se dose < 30 Gy
Anormalidades dentárias	Irradiação craniana Qualquer QT antes do desenvolvimento da dentição permanente	Menor idade ao tratamento	Avaliação dentária e limpeza a cada 6 meses
Cardiomiopatia Insuficiência cardíaca congestiva Doença aterosclerótica do coração Infarto do miocárdio Doença valvar	Antraciclinas Irradiação torácica e espinhal	Dose acumulada de antraciclina > 500 mg/m <sup>2</sup> Sexo feminino Menor idade ao tratamento Irradiação mediastinal	Ecocárdio a cada 1 a 5 anos (frequência baseada na idade ao tratamento, dose de QT e história de irradiação) Eletrocardiograma conforme indicação clínica Pacientes que receberam RT somente: Glicemia de jejum ou HgA1C e perfil lipídico a cada 2 anos; se anormal, avaliação contínua
Fibrose pulmonar Pneumonite intersticial	Bleomicina, Carmustina, Lomustina, Bussulfano Irradiação torácica ou pulmonar	Menor idade ao tratamento Bleomicina > 400 U/m <sup>2</sup>	Função pulmonar basal e conforme indicação clínica
Disfunção hepática	Metotrexate Mercaptopurina Tioguanina Irradiação hepática	Doença veno-oclusiva do fígado prévia Hepatite viral crônica	TGO, TGP, Bilirrubinas Basal e conforme indicação clínica
Obesidade	Irradiação neurocraniana Neurocirurgia envolvendo o eixo hipotalâmico-pituitário	Menor idade ao tratamento Sexo feminino Irradiação craniana >20 Gy	Altura, Peso e IMC anual
Hipotireodismo	Radiação de impacto em glândula tireoide (ex. pescoço, mandíbula)	Dose alta de irradiação Sexo feminino Maior idade ao tratamento	T4 livre e TSH anual
Puberdade precoce	Irradiação craniana	Sexo feminino Menor idade ao tratamento Irradiação craniana >18 Gy	Altura, peso, Estágio de Tanner anual até a maturação sexual

Continua &gt;

**Tabela 2 -** Efeitos tardios relacionados ao tratamento e recomendações para acompanhamento clínico (continuação)

Efeitos adversos	Tratamento	Fatores associados	Recomendações
Baixa estatura Problemas crescimento músculo-esquelético	Irradiação craniana Corticosteroide Irradiação corporal total	Menor idade ao tratamento Irradiação craniana >18 Gy Dose não fracionada (10 Gy) Irradiação corporal total	Altura de pé e sentado anual até crescimento concluído
Mielodisplasia relacionada à terapia Leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento	Agentes alquilantes Epipodofilotoxinas Antraciclina	Aumento das doses de quimioterápicos Idade maior ao tratamento Transplante autólogo	História orientada e exame físico anual
Câncer de pele (basocelular, escamoso e melanoma)	Radiação (qualquer campo)	Radiação ortovoltagem (antes 1970): dose maior na pele Exposição adicional excessiva ao sol ou bronzeamento	Exame físico anual

IT = intratecal, IV = intravenoso, TBI = irradiação corporal total, QT = quimioterapia, RT = radioterapia.  
Adaptado de Landier, et al. 2015<sup>10</sup>.

## Conclusão

Buscamos através desta breve revisão, auxiliar o médico pediatra no acompanhamento clínico dos pacientes tratados de uma neoplasia maligna na infância. O pediatra com sua experiência em diagnóstico de patologias da infância, além do conhecimento das variações da normalidade é um agente essencial no diagnóstico precoce de possíveis complicações tardias que o tratamento oncológico possa ocasionar nos sobreviventes do câncer infantil.

Como a cura do câncer infantil é, na maior parte dos casos, uma realidade, o nosso desafio atual como médicos é garantir que estas crianças se desenvolvam para serem cidadãos ativos na sociedade e vivam suas vidas em plenitude.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>.
2. Pizzo AP, Poplack GD. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2015.
3. Tremolada M, Bonichini S, Basso G, Pillon M. Post-traumatic stress symptoms and post-traumatic growth in 223 childhood cancer survivors: predictive risk factors. *Front Psychol.* 2016;7:287. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00287.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2013.
5. Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voûte PA, de Haan RJ, van den Bos C. Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2004 Dec;13(12):867-81.
6. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009 May 10;27(14):2396-2404.
7. Kuperman H, Battistin C, Moreira ACF, Cornacchioni AL, Filho VO, Setian N, et al. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(9).
8. Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2000 Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302000000300014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300014&lng=en).
9. Pinheiro SM, Rodrigues VD, Pinto MAS. Alterações metabólicas em crianças com câncer hematológico submetidas ao transplante de medula óssea alogênico. *CERES.* 2010;5(1):27-36.
10. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin N Am.* 2015;62(1):275-300.

Correspondência:  
Mariana Bohns Michalowski  
E-mail: [mmichalowski@hcpa.edu.br](mailto:mmichalowski@hcpa.edu.br)