

**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto**

**Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina**

***Síndrome Metabólica
em Doentes Oncológicos***

Ana Maria Cunha Matias

**Orientador
Dr. Franklim Peixoto Marques**

2010/2011

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina
Ano Lectivo 2010/2011

SÍNDROME METABÓLICA EM DOENTES ONCOLÓGICOS

Ana Maria Cunha Matias

Orientador

Dr. Franklim Peixoto Marques

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto
Universidade do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Porto, Junho de 2011

SÍNDROME METABÓLICA EM DOENTES ONCOLÓGICOS

Ana Maria Cunha Matias

RESUMO

Introdução: Com os avanços constantes na detecção precoce e no tratamento, o número de doentes com sobrevivência prolongada após o diagnóstico de cancro, tem vindo a aumentar. As consequências, a longo prazo, dos tratamentos para a doença oncológica assumem, neste contexto, grande importância. Tem sido sugerida prevalência aumentada de Síndrome Metabólica nos sobreviventes de doença oncológica.

Objectivos: O presente trabalho tem como objectivo realizar uma revisão da literatura actual e concluir, com base na evidência científica disponível até à data, da prevalência efectiva da Síndrome Metabólica nesta população específica, dos mecanismos que proporcionam o seu aparecimento, assim como o tratamento a implementar.

Desenvolvimento: A Síndrome Metabólica é uma constelação de alterações metabólicas devidas a obesidade central e a insulino-resistência a que está associado risco acrescido de doença cardiovascular e de diabetes *mellitus* tipo 2.

Atinge, na população pediátrica de sobreviventes de cancro, prevalência entre 12,6 e 39% e, na população de adultos sobreviventes, entre duas a cinco vezes mais, relativamente à população geral.

Nestes sobreviventes a Síndrome Metabólica surge como sequele dos tratamentos oncológicos, especialmente da quimioterapia e da radioterapia. A sua etiologia relaciona-se com alterações endócrinas e metabólicas, designadamente, obesidade, défice de hormona do crescimento, hipotireoidismo e hipogonadismo.

O seu tratamento consiste, primeiramente, em alterações no estilo de vida e, se insuficientes, terapia farmacológica.

Conclusões: A Síndrome Metabólica constitui um elemento útil, na prática clínica, para o rastreio e detecção precoce de doença cardiovascular incipiente nestes sobreviventes. Mais investigação é necessária para a melhor caracterização destes sobreviventes, para o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta Síndrome nesta população e, para a elaboração de recomendações orientadoras da melhor estratégia de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: sobrevivente de cancro, infância, risco cardiovascular, síndrome metabólica, sequelas do tratamento oncológico.

ABSTRACT

Introduction: With continued advances in the early detection and treatment of cancer, the number of individuals living years beyond a cancer diagnosis, can be expected to increase. Thus, the late complications associated with the therapeutic modalities have paramount importance.

It was recognized that the so-called metabolic syndrome is more prevalent in long-term cancer survivors than in the general population.

Purposes: The author intends to conduct a critical and systematic review of the current literature and, based on up-to-date scientific evidence, to conclude on the prevalence and current insights into the pathophysiology of the metabolic syndrome in cancer survivors, and on interventions strategies.

Summary: The metabolic syndrome refers to a cluster of metabolic abnormalities secondary to insulin resistance and central obesity, and is associated with an increased risk for type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.

Reported prevalence in long-term survivors of childhood cancer varies between 12,6% and 36%. In survivors of adult-onset cancer the prevalence of the metabolic syndrome is two-times or five-times higher than the prevalence in the general population.

In cancer survivors the metabolic syndrome is a late effect of cancer treatment, especially chemotherapy and radiotherapy. These treatments can cause endocrine disturbances such as obesity, growth-hormone deficiency, hypothyroidism and hypogonadism that might contribute to the development of metabolic syndrome.

The primary treatment is modification of risk factors by lifestyle changes, and when this reduction of metabolic risk factors is insufficient, drug therapy may be necessary.

Conclusions: The metabolic syndrome is an useful tool in clinical practice for screening, early detection and assessment of cardiovascular damage before cardiovascular disease becomes evident.

More research is needed to characterize the population of cancer survivors, to elucidate the underlying mechanism of this syndrome and to develop new strategies for prevention and treatment.

Keywords: Childhood cancer survivor, adult cancer survivor, late effects, cancer treatment, metabolic syndrome, cardiovascular risk

Introdução

Outrora uma sentença de morte, o cancro é hoje uma doença curável para muitos e uma doença crónica para a maior parte dos doentes. Com avanços constantes na detecção precoce e no tratamento, o número de doentes com sobrevivência prolongada após um diagnóstico de cancro não deixará de aumentar. Dados estatísticos demonstram que, na ausência de outras causas de morte, 66% dos adultos que hoje recebem um diagnóstico de cancro, podem almejar estar vivos aos 5 anos.¹

As taxas de sobrevivência aos 5 anos para todos os tipos de cancro em crianças, adolescentes e adultos jovens são ainda mais elevadas, excedendo os 70%.¹ Neoplasias como o cancro do testículo, a leucemia na criança e a Doença de Hodgkin são consideradas potencialmente curáveis, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos para a leucemia linfoblástica aguda (LLA) a exceder os 80%, enquanto a do linfoma de Hodgkin excede comumente os 90%.²

Doentes com neoplasias comuns como o cancro do cólon e recto ou cancro da mama podem esperar uma sobrevivência aos 5 anos de 50 e 88% respectivamente,^{3,4} e mesmo doentes com doença considerada incurável podem esperar um aumento da sobrevivência graças a um melhor controlo da doença.

Estes resultados são atribuíveis a protocolos terapêuticos que combinam cirurgia, quimioterapia e radioterapia, para além de avanços notáveis nos tratamentos de suporte.

A implementação de protocolos com terapia mais intensiva em grupos com mau prognóstico aumenta nos sobreviventes a probabilidade de eventos adversos a longo prazo.

A quimioterapia resulta em toxicidade aguda, geralmente relacionada com a cinética de proliferação de populações de células individuais, pois os fármacos utilizados são dependentes do ciclo celular, bem como toxicidade crónica. A radioterapia resulta em danos que podem não ser aparentes no imediato, e, a terapia de combinação está associada a efeitos deletérios tardios mais frequentes e mais graves.

A susceptibilidade a estes efeitos varia de acordo com o tipo específico de terapia, a idade do sobrevivente na altura do tratamento, a combinação das modalidades de tratamento e a dose administrada.

Neste contexto assume grande relevância, em particular nos grupos etários mais jovens com potencial de mais anos de vida, os efeitos tardios e a longo prazo do tratamento para o cancro. Aproximadamente 60% dos sobreviventes de cancro pediátrico desenvolverão pelo menos uma complicação médica ou in-

capacidade no espaço de 30 anos a contar do diagnóstico, a maioria das quais pode ser directamente atribuída aos tratamentos oncológicos prévios.^{5,6,7}

Devido ao estudo *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS),⁸ um estudo coorte retrospectivo envolvendo 1400 sobreviventes de cancro na infância e adolescência, maior consciência tem sido tomada relativamente a estes aspectos. Dependendo do tipo de patologia e dos protocolos terapêuticos, os sobreviventes de cancro poderão ter um risco acrescido de doença cardio e cerebrovascular, diabetes, hipertensão, dislipidemia, insuficiência renal, neoplasias secundárias e infecções graves que afectam não só a esperança como também a qualidade de vida.^{8,9}

Inicialmente em sobreviventes de cancro na infância¹⁰ e, depois, em adultos sobreviventes de patologia oncológica,¹¹ constatou-se que estes têm uma prevalência de Síndrome Metabólica 2 a 5 vezes superior à da população geral,^{12,13} consoante os protocolos integrem só quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia. Em sobreviventes de patologia oncológica pediátrica a prevalência de Síndrome Metabólica oscila entre 12,6% e 39%.^{13,14} Estas alterações metabólicas podem ser o elo causal para risco cardiovascular acrescido destes sobreviventes.

Síndroma Metabólica

Reaven (1988)¹⁵ observou que vários factores de risco cardiovascular costumavam ocorrer conjuntamente, e reconheceu-os como uma entidade própria que designou de Síndrome X, agora conhecida por Síndrome Metabólica (SM). A SM é uma constelação de distúrbios metabólicos e factores a ela agregados a que está associado um risco acrescido de diabetes *mellitus*, o dobro do risco de eventos cardiovasculares adversos e um aumento de 1,5 vezes na mortalidade por todas as causas.¹⁶

Os principais componentes da SM são a obesidade visceral, a resistência à insulina (com ou sem intolerância à glicose), hipertensão e dislipidemia aterogénica (triglicerídeos elevados, baixo colesterol HDL, colesterol LDL elevado e partículas LDL pequenas e densas). Outros factores que integram o espectro da SM são hiperuricemia, hiperleptinemia, microalbuminúria, e um estado proinflamatório e protrombótico.¹⁷

O estado proinflamatório pode ser demonstrado pela elevação da Proteína C Reactiva de alta sensibilidade (hsPCR), níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) e níveis diminuídos de adiponectina. O estado protrombótico é caracterizado por níveis elevados de fibrinogénio e de inibidor do activador do plasminogénio-1 (PAI-1) que promovem a aterogénese. O Fibrinogénio é sintetizado pelos hepatócitos e

desempenha um papel central na cascata de coagulação, sendo um dos determinantes major da viscosidade do plasma e da agregação plaquetária. O PAI-1 regula o sistema fibrinolítico endógeno e constitui o principal inibidor da fibrinólise, ligando-se e inativando o activador do plasminogénio tecidual. A um aumento da actividade do PAI-1 corresponde uma diminuição da depuração de trombos no sistema circulatório.

Peritos de conceituadas sociedades médicas elaboraram critérios para a definição de SM, como instrumento de rastreio a usar na prática clínica para identificar indivíduos com alto risco de diabetes e de doença cardiovascular.

A *World Health Organization* (WHO)^{18,19} e o *European Group for The Study of Insulin Resistance* (EGIR)^{18,19} nas suas definições realçam o papel da resistência à insulina na génese da SM, para o que requerem a medição da resistência à insulina determinada pelo *clamp* euglicémico hiperinsulinémico e pelo teste de tolerância oral à glicose. Como esta medida é trabalhosa e metodologicamente difícil, estas definições são mais utilizadas em investigação e em contexto laboratorial. Por outro lado, as definições do *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP-ATP III) e da *International Diabetes Federation* (IDF) foram elaboradas para serem clinicamente úteis no ambulatório, pois são baseadas em medidas antropométricas simples e em

doseamentos no plasma. A definição do NCEP-ATP III estabelecida em 2001 e actualizada em 2005, pela *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI)¹⁹ estabelece que, para o diagnóstico de SM, três ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes: obesidade central definida como perímetro da cintura no sexo masculino > 102 cm e no sexo feminino > 88 cm, triglicérideos ≥ 150 mg/dl ou com terapêutica dirigida para esta condição, colesterol HDL no sexo masculino < 40 mg/dl e no sexo feminino < 50 mg/dl ou com terapêutica dirigida para esta condição, tensão arterial sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85 mmHg ou com terapêutica para a mesma e glicemia plasmática em jejum ≥ 100 mg/dl ou com terapêutica dirigida para esta condição.

A definição da IDF¹⁹ é baseada na presença de obesidade central, (definida como perímetro da cintura ≥ 94 cm no homem e na mulher ≥ 80 cm de origem europeia, com valores específicos para as várias etnias) e estabelecida como critério obrigatório, com mais dois dos parâmetros referentes a triglicérideos, tensão arterial, colesterol HDL e glicemia em jejum idênticos aos propostos na definição do AHA/NHLBI de 2005.

Em 2009, uma Declaração de Consenso foi emitida pela IDF e pelo AHA/NHLBI quanto aos critérios para diagnóstico de SM (Tabela I).²⁰ Foi acordado que a obesidade central deixaria de ser um critério obrigatório e, assim, qualquer combinação de 3 dos 5 critérios

seria diagnóstica. Como a relação entre o perímetro da cintura e os riscos de doença cardiovascular e de diabetes diferem em todo o mundo, valores de corte definitivos não foram estabelecidos até que se disponha de mais evidências epidemiológicas. Entretanto, podem ser utilizados valores nacionais e regionais de perímetro da cintura.

ambiente intra-uterino e a desnutrição durante a vida fetal e na lactância de acordo com a hipótese de Barker,²² o sedentarismo, o envelhecimento biológico associado à idade e a depleção hormonal.

SM nas crianças e adolescentes

Vários investigadores²³ procuraram estabelecer critérios que permitissem a

Tabela I: Critérios de diagnóstico de Síndrome Metabólica²⁰

Aumento do perímetro da cintura *	Definições específicas de país e de etnia
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl †
Colesterol HDL	< 40 mg/dl em homens; < 50 mg/dl em mulheres †
Tensão Arterial	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg †
Glicemia em jejum ‡	> 100 mg/dl †

*. É recomendado que os valores de corte da IDF sejam usados em populações não-europeias, podendo ser usados quer os da IDF quer os da AHA/NHLBI na população de origem Europeia até mais dados estarem disponíveis.

†. Ou em tratamento para esta condição.

‡. A maior partes dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 terão síndrome metabólica pelos critérios propostos.

Segundo Chien-chi et al. (2009)²¹ as diferentes definições de SM evidenciavam elevada correlação com marcadores objectivos de doença cardiovascular (mais em mulheres do que em homens), como rigidez arterial, presença de micro-albuminúria, espessura aumentada da íntima-média da carótida, valores elevados de hsPCR e obtenção de pontuação elevada na escala de avaliação de Risco Cardiovascular de Framingham.

Como doença multifactorial, a SM tem uma etiologia complexa e ainda não completamente esclarecida, em que sobressaem a resistência à insulina e a obesidade visceral, e para a qual contribuem influências genéticas, o

identificação de SM nas crianças e adolescentes com base nas definições já existentes para adultos. No entanto, as diferenças que apresentam, mormente a nível dos *cut-offs* utilizados para os diferentes componentes, não permitem a comparação dos resultados obtidos, e apontam para a necessidade de uma única definição, com parâmetros facilmente mensuráveis, e que possa ser universalmente utilizada.

As alterações fisiológicas normais que acompanham o crescimento nas crianças e adolescentes, em particular na puberdade, dificultam o processo de construção de uma definição única, pois a sensibilidade à insulina varia com a idade,

e a puberdade acompanha-se de alterações na distribuição do tecido adiposo e de uma diminuição da sensibilidade à insulina.

Diversos indicadores podem ser utilizados para definir obesidade nas crianças, mas o perímetro da cintura nas crianças,²⁴ tal como os adultos, é um predictor independente de insensibilidade à insulina, de alterações no metabolismo lipídico e na tensão arterial, elementos que integram a SM. Nas crianças e adolescentes com obesidade mas com idêntico IMC, a sensibilidade à insulina é menor naquelas com maiores depósitos de gordura abdominal.²⁴ Assim, o perímetro da cintura foi o parâmetro escolhido para integrar a nova definição publicada pela IDF²⁴ em 2007, que apresenta como critério principal e obrigatório para qualquer faixa etária, a presença de obesidade, definida como um perímetro da cintura igual ou superior ao P90, específico para idade, sexo e etnia. Os percentis, em vez dos valores absolutos, foram utilizados para ajustar variações de desenvolvimento e diferenças entre etnias.

A definição proposta está dividida em grupos etários para acomodar as diferenças de desenvolvimento entre crianças e adolescentes: entre os 6 e os 10 anos, entre os 10 e os 16 anos e para os adolescentes com mais de 16 anos.

As crianças com menos de 6 anos foram excluídas da definição, dada a inexistência de dados nesta faixa etária. A IDF sugere que, nas crianças menores de 10 anos, não se efectue o diagnóstico de SM, mas quando uma criança com idade

inferior a 10 anos se apresentar com perímetro abdominal $\geq$ P90 deve ser aconselhada a perder peso. Uma investigação mais aprofundada deve ser efectuada se existir história familiar de SM, diabetes, obesidade, dislipidemia, hipertensão ou outra doença cardiovascular.

Para crianças com idade compreendida entre os 10 e os 16 anos, o diagnóstico de SM deve ser efectuado se, para além da presença de obesidade central (perímetro da cintura $\geq$ P90) existirem pelo menos mais dois critérios para triglicérideos, tensão arterial, glicemia em jejum e colesterol HDL. Os *cut-offs* destes critérios são os mesmos dos utilizados para os adultos, com excepção do colesterol HDL, que em vez de valores específicos por sexo, utiliza um único valor de *cut-off* de < 40 mg/dL.

Em crianças com idade superior a 16 anos, a IDF aconselha a utilização dos critérios de SM definidos por este painel para os adultos, inclusive, os valores de perímetro da cintura definidores de obesidade central nos adultos.

Fisiopatologia

A insulino-resistência (IR) consiste num estado em que se verifica um resposta biológica insuficiente à insulina endógena ou exógena. Sob o ponto de vista metabólico, a IR evidencia-se a nível da célula hepática, no tecido muscular e, sobretudo, no tecido adiposo que, sendo quantitativamente o maior local de acção da insulina, é um importante determinante da sensibilidade à mesma. A distribuição

do tecido adiposo pelos diferentes espaços anatómicos tem implicações importantes, pois muitas das complicações que lhe estão associadas correlacionam-se com a presença de obesidade visceral, intra-abdominal. A vascularização dos epíploons é feita a partir das artérias mesentéricas e a drenagem venosa pelas veias mesentéricas e pela veia porta, pelo que, quaisquer mediadores produzidos a nível das células adiposas irrigadas pela circulação mesentérica, vão ser concentrados a nível da porta hepática e actuar sobre o fígado, numa concentração muito superior comparativamente à circulação sistémica, o que vai induzir uma alteração dos padrões metabólicos da célula hepática.

Os ácidos gordos livres em excesso na circulação são, predominantemente, oriundos do tecido adiposo, através da lipólise dos triglicerídeos induzida pela lipase hormona sensível, mas também, da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeos por meio da lipoproteína lipase.²⁵ A inibição da lipólise no tecido adiposo é a via mais sensível da acção da insulina.²⁵ Deste modo, quando se desenvolve resistência à insulina, o aumento da lipólise liberta mais ácidos gordos para a circulação, o que inibe a utilização periférica da glicose e, a nível hepático, aumenta a gliconeogénese.

A hiperinsulinemia mantida na tentativa de manter a euglicemia, agrava a resistência à insulina, por fenómenos de regulação negativa dos receptores de insulina e por fenómenos de dessensibilização pós-receptor, o que, quando a

capacidade adaptativa de célula β pancreática estiver esgotada, se traduzirá por diminuição da tolerância oral à glicose, hiperglicemia pós-prandial, anomalia da glicemia em jejum, hiperglicemia em jejum e Diabetes Mellitus. Níveis circulantes aumentados de glicose e de ácidos gordos livres inibem a secreção de insulina pela célula β , dificultando a compensação pancreática, o que se designa, respectivamente, por glicotoxicidade e lipotoxicidade.

Os ácidos gordos livres em excesso na circulação, não só prejudicam a captação da glicose mediada pela insulina, como reduzem ainda mais o efeito antilipolítico da insulina, e acumulam-se como triglicerídeos no músculo esquelético e cardíaco, enquanto o fígado aumenta a produção de glicose e acumula triglicerídeos. A acumulação de triglicerídeos e moléculas lipídicas no músculo, associada à resistência à insulina, pode prejudicar a produção de ATP mitocondrial estimulada pela insulina, tendo sido identificados, nos estados de resistência à insulina, defeitos na fosforilação oxidativa mitocondrial.²⁵ A oxidação prejudicada dos ácidos gordos e a acumulação de lipídios dentro dos miócitos esqueléticos podem gerar espécies reactivas de oxigénio.

O aumento dos ácidos gordos livres em circulação, concomitantemente com o aumento dos níveis circulantes de insulina, redonda num aumento da produção hepática de triglicerídeos e da secreção das VLDL, com redução simultânea dos níveis das partículas de HDL e aumento das

partículas de LDL pequenas e densas, isto é, dislipidemia aterogénica.

O tecido adiposo constitui um importante órgão endócrino, responsável pela secreção de inúmeras substâncias reguladoras do metabolismo dos glícidos e dos lípidos, e cujos adipócitos secretam substâncias designadas de adipocinas que têm uma acção autócrina, parácrina e endócrina, predominando, em condições normais, a sua acção autócrina e parácrina. Na presença de acúmulo excessivo de tecido adiposo, o efeito endócrino é dominante. O tecido adiposo participa da regulação da função cardiovascular através das moléculas do eixo renina-angiotensina e do PAI-1, participa na regulação do balanço ponderal e do seu próprio metabolismo, bem como do metabolismo das hormonas esteroides e da homeostasia do eixo gonadotrófico. Das substâncias secretadas pelos adipócitos destacam-se as citocinas inflamatórias, a IL-6, a IL-1 β e o TNF- α , que, actuando a nível hepático, induzem a libertação de proteínas de fase aguda, como o fibrinogénico e PCR, que não são só marcadores clínicos de um processo inflamatório, como participam na perpetuação desse processo. O adipócito desempenha, pois, um papel activo na regulação da inflamação subclínica, e de modulador da sensibilidade à insulina. A gordura abdominal, mercê das suas capacidades sintéticas de leptina, adiponectina e resistina, de angiotensina II, do TNF- α , do PAI-1 e da drenagem vascular que possui, direccionando os produtos do seu metabolismo para o fígado, da sua

reactividade às catecolaminas e da resistência aos efeitos anti-lipolíticos da insulina, possui um significado fisiológico que excede a sua dimensão.

Prevalência da SM em Sobreviventes de Cancro

Sobreviventes de tumores pediátricos, como a LLA, tumores cerebrais, sarcomas, linfomas, cancro do testículo, neuroblastoma, tumor de Wilms e, após transplante de medula óssea (TMO), apresentam características clínicas de SM, como obesidade visceral, resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.^{12,26-36}

Talvensaari et al. (1996)¹⁰ descreveram um risco aumentado de SM num grupo de 50 sobreviventes de cancro na infância que receberam uma combinação de quimioterapia e radioterapia. Mesmo após 13 anos de seguimento, esses doentes evidenciavam uma combinação de obesidade, hiperinsulinemia e baixo colesterol HDL presente numa frequência superior relativamente ao grupo controlo de saudáveis.

Segundo relatório elaborado a partir de dados do CCSS,³⁷ os sobreviventes de cancro pediátrico têm o dobro do risco de desenvolver diabetes, em comparação com controlos saudáveis e tem sido relatado^{38,39} risco aumentado de diabetes após irradiação abdominal para Tumor de Wilms. Os sobreviventes de sarcomas pediátricos,

especialmente, de sarcoma de Ewing, tratados com quimioterapia com ou sem radioterapia, têm uma prevalência de SM que pode atingir os 33%.²⁸

O transplante de medula óssea, alogênico e autólogo, incluindo o de células estaminais do sangue periférico e do cordão umbilical, é usado para tratar leucemias e alguns tumores sólidos com mau prognóstico.

Diversos estudos^{32,35,36,40-43} evidenciaram que os receptores pediátricos e adultos de TMO estão em risco acrescido de desenvolver obesidade abdominal, resistência à insulina, alterações da tolerância à glicose e diabetes, dislipidemia e hipertensão. O risco relativo é influenciado pela doença de base, pelos tratamentos antes e após o transplante (quimioterapia e/ou radioterapia), idade e estadio pubertário no momento do transplante, déficit de hormona do crescimento e predisposição genética (história familiar de dislipidemia, hipertensão ou diabetes), com valores de prevalência de SM de 49%.⁴⁴

Sari Pietilä et al. (2009)⁴⁵ observaram que os sobreviventes de tumores cerebrais, cujo tratamento não integrou radioterapia, não tinham alterações metabólicas, por oposição àqueles que receberam irradiação craniana isoladamente ou em combinação com quimioterapia, em que excesso de peso e obesidade, dislipidemia, hipertensão, hiperuricemia e, globalmente, a SM estavam presentes em 20%.

Em estudos^{12,29,35,46,47} de sobreviventes de doença maligna hematológica na infância, em particular de LLA, daqueles tratados com quimioterapia e irradiação corporal total ou craniana, 39% tinham SM, e dos que foram tratados só com quimioterapia, 8% tinham critérios de SM. Segundo o CSSS,⁴⁸ os sobreviventes de cancro na infância têm elevada probabilidade de apresentar IMC anómalo, isto é, serem desnutridos ou terem excesso de peso/obesidade.

O risco de desenvolver diabetes⁴² tem uma forte correlação positiva com a irradiação corporal total (ICT). A ICT, como terapia preparadora para TMO, desempenha um papel central na génese da resistência à insulina, pois altera a função mitocondrial no músculo, fígado e pâncreas.

Taskinen et al. (2000)³⁶ observaram hipogonadismo em 8 de 14 (57%) sobreviventes de cancro na infância submetidos a TMO, 5 dos quais com uma combinação de hiperinsulinemia e de hipertrigliceridemia, não presente nos sobreviventes com níveis hormonais dentro dos intervalos de referência.

Nos sobreviventes de cancro do testículo, tratados com quimioterapia, especialmente se incluir bleomicina e cisplatina, tem-se observado prevalência de SM superior aos do grupo tratado só com cirurgia, com maior incidência de hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, aumento excessivo do IMC, microalbuminúria, e elevação de marcadores inflamatórios.^{11,33,49,50,51}

Em doentes com cancro da próstata,⁵² submetidos a terapia de supressão androgénica, encontrou-se maior prevalência de obesidade central, aumento do IMC, aumento dos triglicéridos e alterações no metabolismo da glicose. A morbilidade cardiovascular aumentada nestes doentes^{11,53,54} surgia como corolário das alterações metabólicas descritas, sendo o défice de testosterona o principal factor implicado na sua origem.^{55,56}

Um estudo de 2008⁵⁷ em mulheres pré-menopausa, demonstrou que as submetidas a ooforectomia bilateral tinham risco aumentado de SM, mesmo controlando variáveis de vida reprodutiva, saúde global e estilo de vida. Outro grande estudo,⁵⁸ com uma coorte de 1000 mulheres seguidas durante 6 anos após ooforectomia bilateral, constatou que tinham uma probabilidade 2,5 vezes superior de desenvolver SM relativamente à população geral.

Mecanismos de SM nos doentes oncológicos

A etiologia da SM, nos sobreviventes de cancro, parece diferir da etiologia desta Síndrome na população geral e estar associada às alterações metabólicas e endócrinas induzidas pelos tratamentos locais (cirurgia e radioterapia) e/ou sistémicos (quimioterapia e hormonoterapia).

Alterações endócrinas

As disfunções endócrinas são frequentes nos sobreviventes de patologia oncológica. A título de exemplo, após TMO, são comuns os distúrbios do crescimento por défice de hormona de crescimento, a disfunção da tiróide e a disfunção gonadal.⁴³

Distúrbios do eixo hipotálamo-hipofisário

O hipotálamo e a hipófise são particularmente sensíveis à irradiação, que é um tratamento comum na doença oncológica pediátrica. Radioterapia craniana na dose de 18 a 24 Gy, pode provocar deficiência isolada de hormona de crescimento, em doses de 30 a 50 Gy deficiência dos eixos gonadotrófico, adrenocorticotrófico e tireotrópico e, em doses de 60 Gy, causar panhipopituitarismo.^{59,60}

Hormona de crescimento

A hormona do crescimento (HC) regula o crescimento e o metabolismo, e está envolvida na diferenciação e tamanho dos adipócitos, assim como na modulação dos níveis de resistina,⁶¹ que são importantes determinantes da sensibilidade à insulina. Estimula a síntese proteica e a lipólise, tem uma acção anabólica, e, embora exerça efeitos directos sobre os tecidos alvo, muitos são mediados através da produção de factores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-1 e IGF-2). A secreção de HC determina o nível

circulante de IGF-1 e estimula a sua produção hepática, assim como a sua expressão em múltiplos tecidos. A HC estimula o crescimento linear através da produção de IGF-1. A IGF-1 dos tecidos periféricos exerce efeitos que parecem ser dependentes e independentes da HC, aumentando a captação periférica de glicose e a síntese de glicogénio.²⁵

O défice de HC em crianças pré-púberes traduz-se numa diminuição do crescimento com concomitante baixa estatura, sendo que o seu défice, em todos os grupos etários, se traduz por alterações da massa muscular magra, aumento do tecido adiposo com obesidade visceral, dislipidemia, resistência à insulina e disfunção endotelial, diminuição da densidade óssea e da qualidade de vida.^{62,63} Considerando os seus efeitos no vigor e força musculares, este défice hormonal poderia explicar, parcialmente, a diminuição de capacidade física observada em muitos sobreviventes.

A deficiência em HC pode ocorrer em sobreviventes de cancro pediátrico como resultado de lesão directa ocasionada pela expansão tumoral em tumores como os craniofaringiomas, os germinomas e os gliomas do nervo óptico, que se originam próximo da região hipotálamo-hipofisária, ou como consequência adversa do tratamento, seja cirurgia ablativa, radioterapia e/ou quimioterapia.

O défice de HC ocorre, sobretudo, após radioterapia da região hipotálamo-hipofisária, e é dose e tempo dependente,⁶⁴ sendo o hipotálamo o mais frequentemente

afectado, mesmo por pequenas doses de radiação.

Talvensaari et al. (1996)¹⁰ mostraram que os sobreviventes de cancro pediátrico, com baixos níveis de HC, tinham uma combinação de obesidade, hiperinsulinemia e baixo colesterol HDL (16%) relativamente aos sobreviventes que não exibiam esse défice. Alguns autores^{12,29,38,45,47} relacionam directamente o défice de HC à SM, enquanto outros relacionam-na indirectamente, através dos níveis reduzidos de IGF-1, como marcador intermediário da acção metabólica da HC.

Em menor grau do que a radioterapia ou a cirurgia, a quimioterapia, especialmente a quimioterapia intra-tecal, pode afectar o eixo hipotálamo-hipofisário. Foi relatado défice de HC após tratamento com metotrexato⁶⁵ intra-tecal e sistémico,³⁸ o que pode ser explicado pelo facto do fármaco atravessar a barreira hematoencefálica, em combinação com susceptibilidade individual.

Gurney et al. (2006)²⁹ observaram défice de HC em 21% dos sobreviventes tratados com quimioterapia, comparado com 85% dos que recebiam quimioterapia mais radioterapia. Trimis et al. (2007)¹² não encontraram redução no IGF-1, em sobreviventes de LLA tratados só com quimioterapia, comparado com redução de 67% naqueles tratados com quimio e radioterapia. A deficiência de HC nesta população prediz o risco cardiovascular.³¹

Nas crianças, os regimes actuais de tratamento de substituição para défice de HC demonstraram melhorar a estatura final

dos sobreviventes de cancro.^{66,67} Idade óssea inferior no início do tratamento e doses mais elevadas de hormona correlacionaram-se positivamente com uma altura final mais adequada, conforme documentado em relatório do CCSS.⁶⁸

A deficiência de HC é, nas crianças, uma indicação estabelecida para terapia com HC.⁶⁹⁻⁷¹ O tratamento de suplementação hormonal reverte, ou, pelo menos, corrige parcialmente as anomalias metabólicas.^{63,72}

Follin et al. (2006)⁴⁷ demonstraram a melhoria da função cardíaca sistólica e diminuição da prevalência de SM, após dois anos de terapia de substituição com HC, em adultos sobreviventes de LLA na infância com défice hormonal.

Considerando os efeitos anti-apoptóticos, mitogénicos e proliferativos da HC e da IGF-1, a segurança do tratamento de substituição foi alvo de numerosos estudos^{73,74} em larga escala. Estes estudos, avaliando o risco de recorrência tumoral e confinados na sua maioria a sobreviventes de tumores cerebrais, relataram não estar associado aumento de risco a esta modalidade terapêutica.

Distúrbios da Tiróide

Os distúrbios da tiróide estão entre as mais frequentes complicações dos sobreviventes de cancro. A sua detecção precoce e o seu tratamento são cruciais, dada a importância das hormonas tiroideias, em especial durante a infância, no crescimento e desenvolvimento.

O hipotireoidismo partilha muitas das manifestações da SM, como o aumento do perímetro abdominal, aumento dos triglicéridos e da glicemia em jejum, e diminuição do colesterol HDL.

O hipotireoidismo primário é o distúrbio mais frequentemente observado após a exposição da glândula à radiação, que pode ocorrer em doentes tratados com radioterapia ao pescoço e mediastino por doença de Hodgkin ou doença oncológica da cabeça e pescoço, irradiação craneoespinal para tumores do SNC, ou irradiação corporal total antes de transplante de células estaminais em neoplasias hematológicas.⁶⁴ A quimioterapia, por si só, não parece estar associada a uma incidência aumentada de hipotireoidismo.⁶⁴

A prevalência do hipotireoidismo é determinada, primariamente, pela dose total de radiação à tiróide, assim como pelo tempo decorrido após o tratamento. Factores de risco adicionais incluem sexo feminino, raça caucasiana e idade > 15 anos no momento do diagnóstico.⁷⁵ Num estudo de larga escala, efectuado por Sklar et al. (2000),⁷⁵ a partir de dados do CCSS, em sobreviventes de linfoma de Hodgkin, a incidência cumulativa de hipotireoidismo foi de 28%, sendo o risco estimado de hipotireoidismo 20 anos após o diagnóstico de 50% para aqueles tratados com doses > 45 Gy e, após radioterapia da cabeça e pescoço, o risco estimado a 5 anos variava entre 20% e 48%.⁷⁶

O hipotireoidismo pode, ainda, ser secundário, por diminuição da secreção de

TSH pela adenohipófise ou por doença hipotalâmica, devido a irradiação do eixo hipotálamo-hipofisário. A ICT, como terapia de condicionamento para transplante de células estaminais hematopoiéticas, pode provocar hipotireoidismo primário e secundário.⁵⁹ Trimis et al. (2007)¹² observaram disfunção da tireóide em 50% dos sobreviventes de LLA tratados com radioterapia craniana que não estava presente nos sobreviventes tratados só com quimioterapia.

Como o hipotireoidismo pode surgir até 25 anos após o término dos tratamentos oncológicos, é imperativo que os sobreviventes tenham uma vigilância prolongada e sejam monitorizados quanto a esta condição.

A irradiação da tireóide também está associada ao aparecimento de neoplasia secundária da tireóide, anos mais tarde. Crianças tratadas antes dos 10 anos de idade estão em risco aumentado, sendo o risco maior observado nos sobreviventes de linfoma de Hodgkin.⁷⁷ Como as neoplasias da tireóide, surgidas na sequência de radioterapia, têm, geralmente, um grande tempo de latência, os sobreviventes em risco requerem um seguimento e vigilância prolongadas.^{75,78}

Distúrbios das hormonas sexuais

Cancro da mama e cancro da próstata

Os estrogéneos e a testosterona influenciam a composição corporal, o metabolismo lipídico, o tónus vascular e a tensão arterial. Os estrogéneos têm um efeito favorável indirecto no metabolismo

lipídico e glicídico e um efeito benéfico directo na função vascular, por vasodilatação mediada pela libertação de óxido nítrico e por acção antiproliferativa nas células musculares lisas.^{79,80} Sendo os cancros da mama e próstata frequentemente hormonodependentes, a hormonoterapia constitui uma das estratégias terapêuticas.

Em sobreviventes de doença oncológica do sexo masculino, a disfunção gonadal e o défice de testosterona são efeitos adversos frequentes de várias modalidades terapêuticas, como orquidectomia, radioterapia (local e craniana), quimioterapia (especialmente se esta incluir agentes alquilantes ou compostos da platina) e terapia com agonistas da GnRH.

Oligo ou azoospermia podem ocorrer após doses baixas de radioterapia ou de quimioterapia, por lesão dos espermátocitos que são mais vulneráveis do que as células de Leydig.⁶⁴

Baixos níveis de testosterona estão associados a diminuição da massa muscular magra e aumento do tecido adiposo, diminuição da força muscular, disfunção sexual e osteoporose. Quer sejam secundários a disfunção gonadal, quer a terapia de supressão androgénica, baixos níveis de testosterona contribuem para a elevação do colesterol total, dos triglicérideos e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e precedem elevações na glicemia em jejum, na insulinemia e nos valores de Hb1Ac, factores associados a um aumento do risco cardiovascular e de desenvolvimento de SM.⁵²

Em doentes com cancro da próstata, a terapia de supressão androgénica está associada a hiperglicemia e a aumento de risco de diabetes, que são independentes da idade do doente e do seu IMC, o que sugere que é a própria terapia de supressão androgénica e não os seus factores de risco individuais prévios, que o colocam em risco.⁸¹ Mesmo ciclos curtos de terapia de supressão androgénica resultam em alterações da sensibilidade à insulina que ocorrem paralelamente ao aumento da obesidade abdominal.⁸²

Braga-Brasaria et al. (2006)⁵² observaram que a SM estava presente em 55% dos doentes sujeitos a terapia de privação androgénica e em 22% dos doentes tratados com prostatectomia e/ou radioterapia.

A deficiência de estrogéneos está associada a aumento de tecido adiposo e obesidade central, dislipidemia e resistência à insulina. Nas sobreviventes de cancro, os baixos níveis de estrogéneos podem ser causados por ooforectomia, lesão directa por radioterapia ou quimioterapia, disfunção gonadal secundária a radioterapia craniana (> 30 Gy) incluindo o eixo hipotálamo-hipofisário, ou, ainda, por hormonoterapia.⁵⁹

O tratamento para o cancro pode ocasionar perda da função ovárica, que pode ser precoce e aguda, a chamada falência ovárica aguda (FOA), ou que pode surgir vários anos após o tratamento, mas antes dos 40 anos, a chamada menopausa precoce. O tratamento para o cancro pode,

ainda, antecipar a idade expectável para a menopausa.

Os ovários das doentes pré-púberes são mais resistentes⁸³ à lesão induzida pela quimioterapia do que os ovários das mulheres com mais idade na altura do tratamento, dado o progressivo declínio da reserva folicular e da função ovárica com a idade. As taxas de infertilidade são, entre as sobreviventes de cancro na infância, superiores às da população geral⁸⁴, mas nos dois sexos, é o défice hormonal, mais do que a infertilidade, que está relacionado com o risco de desenvolver SM.⁸⁵

Os factores de risco, implicados na disfunção de células germinativas, são irradiação espinal, abdominal e pélvica, especialmente se os dois ovários forem incluídos nos campos de tratamento (incidência de FOA de 70% ou mais para irradiação ≥ 20 Gy),⁷ quimioterapia com agentes alquilantes, faixa etária crítica dos 13-20 anos de idade (incidência cumulativa de menopausa precoce até 8%),^{59,64} linfoma de Hodgkin e idade maior no momento do diagnóstico de cancro. A falência ovárica foi observada em todas as doentes com mais de 10 anos de idade na altura em que foram tratadas com ICT.⁸⁶

Estão disponíveis várias opções para hormonoterapia no tratamento do cancro da mama hormonodependente. Os moduladores selectivos dos receptores de estrogéneos (SERM), como o tamoxifeno e o raloxifeno, são antagonistas dos receptores de estrogéneos no tecido mamário e agonistas parciais no osso, no sistema cardiovascular e no metabolismo lipo-

proteico, sendo o tamofixeno agonista parcial no endométrio e o raloxifeno antagonista.

Os inibidores da aromatase (IA) bloqueiam a conversão periférica de androgéneos em estrogéneos e são, por conseguinte, mais úteis em mulheres pós-menopausa, nas quais induzem uma redução profunda das concentrações de estrogéneos.

No contexto de predisposição genética conhecida para cancro da mama ou do ovário, as mulheres podem, ainda, optar por ooforectomia bilateral.

O risco de SM deve, pois, ser avaliado de acordo com o mecanismo pelo qual a supressão hormonal é efectuada.

Uma análise comparativa dos estudos mais recentes⁸⁷ evidencia, quer as propriedades cardioprotectoras dos SERM, com diminuição do risco de morte por causa cardiovascular relativamente ao placebo, quer os seus efeitos benéficos no perfil lipídico e na prevenção da osteoporose. Os mesmos ensaios demonstram que os IA de 3ª geração não têm os riscos de tromboembolismo e de cancro do endométrio associados ao tamoxifeno e, embora não disponham dos efeitos hipolipemiantes e cardioprotectores deste, não aumentam, significativamente, as concentrações totais de colesterol e não parecem aumentar o risco cardiovascular, quando comparados com o placebo.⁸⁷ A informação actualmente disponível não permite aferir, com segurança, os efeitos metabólicos dos IA nem o seu impacto no risco cardiovascular.^{87,88}

A etiologia da SM, nesta população, é particularmente difícil de avaliar, pois a quimioterapia para o cancro da mama antecipa a menopausa em cerca de metade das sobreviventes e, nestas, a incidência de aumento de peso pós tratamento pode atingir os 60%.^{89,90}

Durante a menopausa, as mulheres vêm aumentar o seu risco cardiovascular, devido a diminuição nas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL), aumento na concentração de triglicerídeos, de colesterol total e LDL, mudanças que são independentes da idade, do IMC e da etnia, e atribuíveis, sobretudo, à queda das concentrações de estrogéneos, conforme elucidado por investigação elaborada a partir do estudo SWAN.^{91,92}

Obesidade / Síndrome de Anorexia-Caquexia

A obesidade é uma complicação tardia comum dos tratamentos oncológicos verificada especialmente nos sobreviventes de LLA e de tumores cerebrais.⁹³ Vários factores parecem estar implicados no desenvolvimento de obesidade nestes sobreviventes,^{94,95} tais como, sexo feminino, predisposição genética, tratamento com glicocorticoides, défice de HC e irradiação craniana.

Estudos elaborados a partir do CCSS^{96,97} mostraram que os sobreviventes de LLA, que receberam irradiação craniana (entre 20 Gy a 24 Gy), tinham um risco acrescido de excesso de peso/obesidade, especialmente os do sexo feminino e com

idade inferior a 5 anos na altura do tratamento.

Estudos confirmaram,⁹³⁻⁹⁵ não só o impacto da radioterapia no aumento de peso, como também a presença de um dimorfismo sexual dose dependente⁹⁵ no efeito da radiação no cérebro humano, demonstrando que o sexo e a idade são importantes determinantes da obesidade nos sobreviventes de LLA.

O CCSS mostrou que a irradiação corporal total ou abdominal estão associadas a um aumento estatisticamente significativo do IMC, e a um risco acrescido de diabetes tipo 2 que é independente do IMC e da prática de exercício físico.³⁷

A leptina, uma adipocina produzida pelos adipócitos, controla o metabolismo energético a nível hipotalâmico, suprimindo o apetite e estimulando o dispêndio energético. Pensa-se que resistência à leptina e alterações na sua regulação, assim como polimorfismos no seu receptor desempenhem um papel no desenvolvimento de obesidade em sobreviventes de cancro na infância.^{61,64,95-98}

Os sobreviventes de tumores cerebrais com lesão hipotalâmica podem apresentar uma forma de obesidade designada de obesidade mórbida hipotalâmica, com um ganho ponderal, que não responde à dieta nem ao exercício físico, devido a lesão ao centro da saciedade no núcleo ventro-medial do hipotálamo.⁶⁴

Os sobreviventes de cancro na infância têm glicemias em jejum e insulinemia mais elevadas do que controlos emparelhados por idade e a diabetes é mais

comum nestes sobreviventes do que em controlos da mesma família com um *odds ratio* de 1.8 (intervalo de confiança a 95% de 1.1 a 1.29).⁶¹ Destes sobreviventes, os que são obesos, apresentam um perfil lipídico típico com triglicérideos elevados e baixo colesterol HDL.

Segundo o estudo *The Cancer and Menopause Study* (CAMS), em mulheres tratadas para cancro da mama, a obesidade é prevalente e, correlaciona-se positivamente com obesidade antes do diagnóstico estando associada a pior prognóstico por risco aumentado de doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e recorrência tumoral.^{99,100}

A Síndrome de Anorexia-Caquexia é um estado metabólico complexo caracterizado por anorexia, fadiga e fraqueza, hipermetabolismo, perda de tecido adiposo e muscular, inflamação crónica e alterações metabólicas.¹⁰¹ Reflecte a resposta do hospedeiro à presença do tumor e representa o extremo de um contínuo de perda ponderal na doença oncológica.¹⁰² Afecta agudamente cerca de 50% dos doentes oncológicos e, em sobreviventes de cancro pediátrico, poderá estar associada a risco aumentado de doença cardiovascular na vida adulta, de forma similar às consequências metabólicas da desnutrição fetal na vida adulta.⁶¹

Factores de estilo de vida

Factores de estilo de vida como actividade física, ingestão dietética e hábitos tabágicos afectam o risco de desenvolver SM e, por conseguinte,

mudanças no estilo de vida induzidas pelo tratamento e/ou pela doença oncológica podem ser relevantes para o seu desenvolvimento e ter um efeito mais do que aditivo.

A diminuição da actividade física nos sobreviventes de cancro pode estar relacionada com restrições neurológicas, musculoesqueléticas e cardiorespiratórias.¹⁰³

O comprometimento da função ambulatoria, por ressecção cirúrgica e/ou radioterapia do tronco, pelve ou membros inferiores, é frequente nos sobreviventes de sarcomas pediátricos.

Os sobreviventes de cancro do testículo em idade pediátrica constituem uma excepção entre os sobreviventes de patologia oncológica pediátrica, com padrão de actividade física superior ao da população geral.¹⁰⁴

Outros factores

Embora se desconheça o mecanismo exacto, o magnésio desempenha um papel na sensibilidade à insulina e no tónus vascular.¹⁰⁵ A hipomagnesemia é um efeito comum após terapia com cisplatina⁵⁹ e pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como a resistência à insulina e a hipertensão.^{79, 105}

Lesão endotelial directa, um dos mecanismos putativos na génese da resistência à insulina, pode ser causada pela quimioterapia, especialmente com cisplatina e bleomicina.¹⁰⁶

Segundo um consenso de peritos, aprovado pela *American Academy of*

Pediatrics,⁶¹ as crianças sobreviventes de tratamentos oncológicos estão em risco cardiovascular, com evidência epidemiológica de doença cardiovascular manifesta no início da vida adulta.

A toxicidade cardíaca é uma das mais graves complicações crónicas da terapia para o cancro, sendo a mortalidade por causas cardíacas cerca de 10 vezes superior entre as crianças sobreviventes de doença oncológica, comparada com controlos emparelhados por idade.¹⁰⁷

A doença cardiovascular pode ter origem numa lesão directa ocasionada pelo tratamento ou ser devida a aterosclerose acelerada, originada ou agravada, pela terapia oncológica. A combinação de doença arteriosclerótica adquirida com um miocárdio previamente lesado parece ser particularmente funesta.³³

Heikens et al. (2000)²⁶ observaram que, para além de um perfil metabólico desfavorável, os sobreviventes de cancro cerebral na infância, tinham uma espessura aumentada da íntima-média do bulbo carotídeo quando comparados com controlos saudáveis. Nuver et al. (2005)³³ encontraram, em sobreviventes de cancro do testículo, tratados com quimioterapia e que exibiam perfil metabólico alterado, níveis elevados de PA-I, rigidez aumentada e distensibilidade diminuída da carótida. Microalbuminúria, um marcador precoce de risco cardiovascular e de disfunção endotelial, estava presente em 12% dos sobreviventes de cancro do testículo comparativamente à sua presença em apenas 5% na população de referência.

A associação entre terapia de privação androgénica e rigidez arterial foi evidenciada por Smith et al. (2001)¹⁰⁸ em sobreviventes de cancro da próstata.

Cardiotoxicidade directa pode ser causada por quimioterapia com ciclofosfamida e antraciclinas, que são dos agentes mais comumente usados na patologia oncológica pediátrica, e cujos efeitos no miocárdio podem ser assintomáticos e progressivos, e surgir até 10 anos após o fim dos tratamentos.¹⁰⁷

A radioterapia no mediastino pode ocasionar toxicidade cardíaca directa na forma de cardiomiopatia, doença valvular ou pericardite, doenças coronária e cerebrovascular e condicionar uma elevação da mortalidade cardiovascular. O uso do cardioprotector dexrazoxano pode justificar-se em crianças em risco elevado.^{1,61,109}

Tratamento

O principal objectivo na abordagem de pacientes com SM é reduzir o risco de doença cardiovascular e o risco de DM tipo 2.^{17,19}

O *The Children's Oncology Group*^{110,111} e o *UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group*¹¹² desenvolveram recomendações para o seguimento de complicações a longo prazo em sobreviventes de cancro pediátrico, da adolescência e de adultos jovens, com base em factores de risco e terapias efectuadas. Não existem, no entanto, recomendações equiparáveis para rastreio e tratamento

específico de SM em adultos sobreviventes de cancro. Assim sendo, a intervenção terapêutica nestes doentes será similar à da população geral, em que o manuseio da SM consiste, primeiramente, em intervenções no estilo de vida e, se insuficientes, terapêutica dirigida às alterações metabólicas detectadas.

As recomendações do painel do NCEP-ATP III¹¹³ elaboradas em 2001 e revistas em 2004, são, conjuntamente com as recomendações da AHA/NHLBI¹⁹ publicadas em 2005, as *guidelines* disponíveis para intervenção terapêutica na SM.

Como parte dos cuidados antecipatórios, deve ser feita uma monitorização apertada do perfil lipídico e tensional, das enzimas hepáticas, avaliação do metabolismo da glicose, e dos parâmetros antropométricos, com vista a uma intervenção precoce.

A modificação dos factores de risco, por mudanças no estilo de vida, desempenha um importante papel. Cessação tabágica, aumento da actividade física e mudanças dietéticas podem reduzir vários factores de risco simultaneamente.

A terapia farmacológica inclui fármacos que reduzem a hiperglicemia, e melhoram a sensibilidade à insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas. Estas também diminuem a secreção de ácidos gordos livres e de adipocinas proinflamatórias e protrombóticas pelo tecido adiposo. As estatinas, ao inibirem a HMG-CoA, são fármacos hipolipemiantes de primeira linha, para além de efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, anti-

trombóticos e antineoplásicos em potencial. A segurança, os benefícios e efeitos colaterais da terapêutica nesta população precisam de ser cuidadosamente avaliados.

Devido aos riscos de aterosclerose prematura e de SM relacionados com o hipogonadismo e déficit de HC em crianças e adultos, a suplementação destas hormonas deve, nestes pacientes, ser considerada. Ensaio clínico randomizado poderão ajudar a esclarecer o verdadeiro lugar da terapia de substituição hormonal e da suplementação com magnésio no tratamento e prevenção da SM nos sobreviventes de cancro.

A identificação precoce e o tratamento optimizado dos vários componentes da SM, nestes doentes, requerem uma colaboração partilhada, a longo prazo, entre o oncologista, os especialistas das diversas áreas e o médico de família.⁶

Para maximizar os ganhos em saúde em programas de intervenção e de seguimento, quer os profissionais de saúde quer os sobreviventes de cancro, devem estar conscientes dos riscos que a SM acarreta para a sua saúde.¹¹⁴

Discussão

O sucesso no tratamento do cancro aumenta os desafios a encarar nos sobreviventes. É, pois, importante que os profissionais de saúde, cuidadores de sobreviventes de patologia oncológica, intervenham de forma a promover boa saúde e a qualidade de vida.

Os sobreviventes de patologia oncológica estão em risco acrescido de desenvolver manifestações da Síndrome Metabólica ao longo do tempo, e, com esta população em contínua expansão, uma prevalência acrescida desta Síndrome nestes pacientes vulneráveis, é expectável.

Escasseiam dados actualizados sobre a prevalência e a etiologia da SM, bem como do seu impacto no risco cardiovascular nesta população de sobreviventes. A avaliação da prevalência e do impacto da SM nestes doentes é limitada pelo reduzido número de estudos, pelo uso de diferentes critérios de classificação, pela elevada variabilidade das patologias e dos protocolos terapêuticos utilizados e pelas diferenças na idade e no seguimento dos doentes. Para além disso, as populações em estudo são pequenas e as análises prospectivas deveriam incluir o perfil metabólico antes do tratamento, o que poderia, não só esclarecer melhor os mecanismos que estão na origem da SM, como fornecer evidência precoce do seu aparecimento.

Embora seja o desfecho oncológico que continue a ditar a terapia primária, a elaboração de protocolos mais direccionados e a consideração dos efeitos secundários da terapia deverão tomar uma parte cada vez mais importante no processo de decisão terapêutica.

Como nem todos os sobreviventes de doença oncológica desenvolvem SM, um conhecimento mais aprofundado da sua etiologia permitiria reconhecer vulnerabilidades que colocam determinados doentes

em risco acrescido, contribuindo para tratamentos mais dirigidos ao factor causal, em vez das estratégias actuais de tratamento sintomático.

Conclusão

A SM constitui um elemento útil, na prática clínica, para o rastreio e detecção precoce de doença cardiovascular incipiente na população de sobreviventes de patologia oncológica.

São necessários novos estudos, em larga escala, de sobreviventes de doença oncológica, na senda do *Childhood Cancer Survivor Study*,⁸ sendo que, no entretanto, a prevalência e as consequências para a saúde da SM merecem que o seu rastreio e tratamento integrem o melhor padrão de cuidados.

Correspondência:

Ana Maria Cunha Matias

E-mail: cunhamaria@sapo.pt

Metodologia

A realização deste artigo de revisão assentou numa pesquisa bibliográfica com recurso a livros e, principalmente, bases de dados electrónicas, como a PubMed e a Biblioteca do Conhecimento Online. A pesquisa foi feita utilizando as palavras-chave referidas. Os artigos de revisão encontrados foram, posteriormente, seleccionados por nome e ano de publicação e, a partir deles, a pesquisa foi direccionada para artigos de investigação da área, utilizando termos afins da Síndrome Metabólica: “obesidade”, “hiperglicemia”, “resistência à insulina”, “dislipidemia”, “hipertensão”, “deficiência de hormona do crescimento”, “hipotiroidismo” e “hipogonadismo”, sem restrições quanto ao tipo de artigo ou ano (s) de publicação.

REFERÊNCIAS

1. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol* 2007;46:417-32.
2. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1033-40.
3. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute Bethesda, MD http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER website, 2011
4. The EUROcare-4 data base on cancer survival in Europe. (Accessed at <http://www.eurocare.it/results/tabid/79/Default.aspx>.)
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
6. Oeffinger KC. Health Care of Young Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Annals of Family Medicine* 2004;2:61-70.
7. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009;27:2339-55.
8. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009;27:2308-18.
9. Nathan PC, Ford JS, Henderson TO, et al. Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2363-73.
10. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3051-5.
11. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725-32.
12. Trimis G, Moschovi M, Papassotiropoulos I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:309-14.
13. Lee Y-H. Late physical effects of childhood cancer survivors. *Korean Journal of Pediatrics* 2010;53:477.
14. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:171-9.
15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
16. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
17. Grundy SM. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
18. Manual sobre Insulino-Resistência, 2ª Edição: GEIR-Grupo de Estudo de Insulino-Resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
21. Lin CC, Liu CS, Li CI, et al. The relation of metabolic syndrome according to five definitions to cardiovascular risk factors--a population-based study. *BMC Public Health* 2009;9:484.
22. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
23. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1:20.
24. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
25. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser.
26. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer* 2000;88:2116-21.
27. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:424-30.
28. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D, et al. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:341-6.
29. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;107:1303-12.
30. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in

- survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3816-21.
31. Link K, Moell C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5003-12.
32. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4401-7.
33. Nuvér J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3718-25.
34. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1183-9.
35. Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:529-34.
36. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993-7.
37. Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med* 2009;169:1381-8.
38. Cicognani A, Cacciari E, Mancini AF, et al. Abnormal insulin response to glucose following treatment for Wilms' tumor in childhood. *Eur J Pediatr* 1997;156:371-5.
39. Teinturier C, Tournade MF, Caillat-Zucman S, et al. Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy. *Lancet* 1995;346:633-4.
40. Higgins K, Noon C, Davies M, Howlett T, Hunter A. Features of the metabolic syndrome present in survivors of bone marrow transplantation in adulthood. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:279-80; author reply 80.
41. Chatterjee R, Palla K, McGarrigle HH, Mackinnon S, Kottaridis PD. Syndrome 'X' in adult female recipients of bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:209-10.
42. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007;109:1765-72.
43. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1109-17.
44. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:49-54.
45. Pietila S, Makiperna A, Sievanen H, Koivisto AM, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:853-9.
46. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rouso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:499-501.
47. Follin C, Thilen U, Ahren B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1872-5.
48. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al. High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol* 2009;27:2405-14.
49. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2923-32.
50. Nord C, Fossa SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2003;88:36-41.
51. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007;18:241-8.
52. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3979-83.
53. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PH, et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 1992;116:709-15.
54. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.
55. Guay AT. The emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. *J Androl* 2009;30:370-6.
56. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 2008;29:534-9.
57. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83.
58. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Trope CG, Dorum A. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur J Cancer* 2009;45:82-9.

59. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010;11:193-203.
60. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:489-503.
61. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114:2710-38.
62. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
63. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1587-609.
64. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R141-59.
65. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:258-61.
66. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, Zucker JM, Kalifa C, Brauner R. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:14-9.
67. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, Gattamaneni HR, Brennan BM, Shalet SM. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3682-9.
68. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, et al. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4422-7.
69. Diário da República, 2ª série-Nº148-2 de Agosto de 2010.
70. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-21.
71. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.
72. Mukherjee A, Tolhurst-Cleaver S, Ryder WD, Smethurst L, Shalet SM. The characteristics of quality of life impairment in adult growth hormone (GH)-deficient survivors of cancer and their response to GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1542-9.
73. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4444-9.
74. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136-41.
75. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3227-32.
76. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892-7.
77. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009;125:2400-5.
78. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:432-7.
79. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev* 2002;28:195-214.
80. Silva P, Modulação da Função Endotelial: um objectivo a prosseguir na terapêutica cardiovascular. *Rev Port Clin Geral* 2000; 16:293-311.
81. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106:581-8.
82. Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008;71:318-22.
83. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1723-8.
84. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27:2677-85.
85. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:825-36.
86. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-8.

87. Perez EA. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105 Suppl 1:75-89.
88. Cuppone F, Bria E, Verma S, et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008;112:260-7.
89. Rock CL, Flatt SW, Newman V, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1212-21.
90. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer* 2003;97:1746-57.
91. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374-5.
92. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2366-73.
93. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:91-5.
94. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:462-7; discussion 8.
95. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:190-200.
96. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-65.
97. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4639-45.
98. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2004;22:3558-62.
99. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381-9.
100. Herman DR, Ganz PA, Petersen L, Greendale GA. Obesity and cardiovascular risk factors in younger breast cancer survivors: The Cancer and Menopause Study (CAMS). *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:13-23.
101. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-410.
102. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005;6:334-43.
103. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, et al. Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2382-9.
104. Thorsen L, Nystad W, Dahl O, et al. The level of physical activity in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1216-21.
105. He K, Liu K, Daviglus ML, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006;113:1675-82.
106. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.
107. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008;121:e387-96.
108. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4261-7.
109. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. 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. *Lancet Oncol* 2010;11:950-61.
110. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004;22:4979-90.
111. Children's Oncology Group: Long-term follow-up guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Children's Oncology Group. (Accessed at <http://www.survivorshipguidelines.org>)
112. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA, eds. Therapy based long-term follow-up: Practice Statement. UK Children's Cancer Study Group. (Accessed at <http://www.ukccsg.org.uk/public/followup/PracticeStatement/index.html>.)
113. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
114. Kadan-Lottick NS. Childhood Cancer Survivors' Knowledge About Their Past Diagnosis and Treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002;287:1832-9.