



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Filipa Alexandra Fernandes Godinho  
Efeitos a médio/ longo prazo da doença oncológica  
na infância e adolescência

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Filipa Alexandra Fernandes Godinho  
Efeitos a médio/ longo prazo da doença oncológica  
na infância e adolescência

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Oncologia Pediátrica**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Dra. Maria João Gil-da-Costa**

**Revista: Arquivos de Medicina**

**Abril, 2010**

**FMUP**

Eu, Filipa Alexandra Fernandes Godinho, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801088, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: Filipa AF Godinho

**Nome:** Filipa Alexandra Fernandes Godinho

**Endereço electrónico:** filipa\_alexandra\_godinho@hotmail.com

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:**

Efeitos a médio/longo prazo da doença oncológica em crianças e adolescentes

**Nome completo do Orientador:** Maria João Magalhães Gil-da-Costa Paiva Lourenço

**Nome completo do Co-Orientador:** -----

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:** Oncologia Pediátrica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_ *Filipa AF Godinho* \_\_\_\_\_

# **Efeitos a médio/ longo prazo da doença oncológica na infância e adolescência**

Filipa Godinho<sup>1</sup>, Maria João Gil-da-Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, <sup>2</sup>Médica especialista em Oncologia Pediátrica no Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, Mestre em Oncobiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência para: Filipa A F Godinho,

Rua António da Costa Pereira, nº25, fracção 109

4465-283 S. Mamede de Infesta

Telefone: 919265297

e-mail: filipa\_alexandra\_godinho@hotmail.com

Contagem de palavras: Resumo – 243 palavras

Abstract – 228 palavras

Texto – 4828 palavras

## Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução .....	5
Alterações neurocognitivas.....	7
Alterações cardiovasculares.....	10
Alterações endócrinas .....	12
Alterações músculo-esqueléticas .....	15
Alterações reno-vesicais .....	17
Alterações no aparelho respiratório .....	20
Neoplasias secundárias .....	22
Conclusão .....	25
Bibliografia .....	26
Quadro .....	33
Figura.....	34

## Resumo

A sobrevivência de crianças e adolescentes com doença neoplásica melhorou consideravelmente nas últimas décadas, verificando-se actualmente uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de cerca de 80%. Contudo, o risco de efeitos a longo prazo nesta população é importante, podendo resultar quer da própria doença, quer dos tratamentos instituídos. O espectro de efeitos é vasto, pelo que neste trabalho serão apenas apresentados os mais relevantes (alterações neurocognitivas, cardiovasculares, endócrinas, músculo-esqueléticas, reno-vesicais, do aparelho respiratório e neoplasias secundárias). As alterações neurocognitivas são múltiplas e heterogéneas e repercutem-se na aquisição de competências sociais e escolares. Nas alterações cardiovasculares destaca-se a elevada incidência de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia. As alterações endócrinas caracterizam-se essencialmente por deficiência da hormona do crescimento, síndrome metabólica e obesidade, disfunção da tireóide e disfunção gonadal. As alterações músculo-esqueléticas atingem principalmente os membros, tórax e coluna vertebral. As principais alterações reno-vesicais são a toxicidade glomerular, a disfunção tubular e a cistite hemorrágica com conseqüente fibrose vesical. As alterações no aparelho respiratório manifestam-se por lesão intersticial/ pneumonite que pode evoluir para fibrose pulmonar. O risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias é seis vezes superior ao da população em geral e traduz-se na tireóide, mama, osso e sistema nervoso central. Assim, é importante conhecer o contexto em que cada efeito tardio ocorre (características dos doentes, tipo de tumor e tipo de tratamento) de forma a aplicar medidas preventivas que evitem ou minimizem as conseqüências que poderão surgir e o seu impacto na vida do doente.

Palavras-chave: cancro, crianças, adolescentes, sobreviventes, efeitos tardios, prevenção

## **Abstract**

Over the last decades, there has been a great improvement in survival of children and adolescents diagnosed with cancer, with 5-year survival rates around 80%. However, the risk of long-term effects in this population is an important issue and can be related with the disease itself or its treatment. Although the broad variety of late effects, only the most relevant ones will be discussed (neurocognitive disorders, cardiovascular disorders, endocrine disorders, musculoskeletal disorders, renal and bladder disorders, respiratory disorders and second neoplasms,). The neurocognitive effects are multiple and can lead to failure in acquiring social and school skills. The cardiovascular disease is mainly associated to cardiac failure and cardiomyopathy. The endocrine effects may manifest as growth hormone deficiency, metabolic syndrome and obesity, thyroid dysfunction and gonadal dysfunction. The musculoskeletal sequelae are common in limbs, thorax and vertebral column. The main renal effects are glomerular toxicity, tubular dysfunction and renal insufficiency, and the bladder effects are hemorrhagic cystitis and bladder fibrosis. In the respiratory system, complications include interstitial pneumonitis and fibrosis. There is a six-fold increased risk of developing second neoplasms, which can affect thyroid, breast, bone and central nervous system. Indeed, it is important to identify in which circumstances those long-term effects occur (patient's characteristics, type of tumor and type of treatment) to introduce preventive measures in order to avoid or reduce their incidence and impact on survivors' life.

Key-words: neoplasms, survivors, childhood, adolescents, long-term effects, prevention

## Introdução

Actualmente, a doença oncológica na infância e adolescência tem uma incidência significativa e uma importante repercussão em termos de saúde pública. Na Europa a incidência varia, nas crianças entre os zero e os 14 anos, entre 130 a 160/ milhão de crianças/ ano, enquanto nos Estados Unidos da América a incidência situa-se em 160.6/milhão de crianças/ ano (1). Devido a múltiplos factores, tem-se verificado um relevante aumento na sobrevivência de crianças e adolescentes com diagnóstico de cancro ao longo das últimas décadas, sendo a taxa de sobrevivência actual aos cinco anos cerca de 80% (2). Contudo, este sucesso tem consequências. O tratamento do cancro tem o objectivo de suprimir o crescimento celular de forma a eliminar a neoplasia, mas muitas vezes esta acção não é restrita à área afectada. Assim, procedimentos terapêuticos essenciais para combater a doença, têm o potencial de lesar ou interferir com a função de vários sistemas orgânicos, podendo surgir vários efeitos a médio/longo prazo (3). Por outro lado, alguns dos efeitos tardios têm como base a própria doença, que ao afectar determinado órgão pode condicionar lesões irreversíveis (4).

O impacto da doença oncológica na saúde pública é também uma questão actual e pertinente, estimando-se que, em 2010, um em cada 570 adultos seja um sobrevivente de doença oncológica na infância ou adolescência (5). Assim, os efeitos a longo prazo manifestar-se-ão essencialmente na população adulta, traduzindo-se num problema transversal às diferentes áreas da medicina.

Deste modo, os objectivos deste trabalho são:

- Conhecer os principais efeitos tardios secundários à doença e/ou tratamentos, da doença oncológica na infância e adolescência
- Identificar as características dos doentes, tipo de tumores e tratamentos que mais vezes, ou de forma mais significativa, condicionam os referidos efeitos

- Caracterizar as medidas preventivas para minimizar o impacto a longo prazo das doenças e tratamentos

O espectro de efeitos a longo prazo é vasto e diversificado (ver quadro 1 (6)) pelo que não será feita uma abordagem exaustiva de todos eles, serão apenas mencionados os efeitos mais relevantes. Destacam-se, então, as alterações neurocognitivas, cardiovasculares, endócrinas, músculo-esqueléticas, reno-vesicais, do aparelho respiratório e as neoplasias secundárias.

## Alterações neurocognitivas

As capacidades neurocognitivas de um sobrevivente de cancro na infância e adolescência dependem de vários factores (idade, localização do tumor, terapêutica instituída, entre outros), que interagem de forma imprevisível (7). Apesar de ainda não estarem perfeitamente definidos os mecanismos exactos que levam às alterações neurocognitivas, é possível identificar os doentes com maior probabilidade de desenvolver défices. Assim, o risco é superior em sobreviventes de tumores cerebrais e leucemia linfoblástica aguda, doentes submetidos a tratamento com transplante de células estaminais ou alotransplante, sobreviventes de leucemia mielóide aguda e linfoma não-Hodgkin e doentes com tumores da cabeça e pescoço submetidos a radioterapia (8). É importante salientar que a lesão do sistema nervoso central (SNC) pode ter origem tanto no próprio cancro (tumores cerebrais primários, metástases cerebrais ou envolvimento do SNC pela leucemia ou linfoma), como no seu tratamento (cirurgia, radioterapia craniana, agentes quimioterápicos que penetram no sistema nervoso central) (8).

Os sobreviventes da doença oncológica na infância e adolescência podem ter atingimento de qualquer área funcional do cérebro. Contudo, existem áreas que são mais comumente afectadas, as quais estão geralmente associadas a alterações da substância branca, calcificações, alterações bioquímicas na via do folato e falência no desenvolvimento de conexões entre as estruturas do SNC (8).

Relativamente aos domínios funcionais mais afectados, destaca-se a atenção, o funcionamento executivo, a velocidade de processamento, a memória de trabalho e a capacidade de aprendizagem, o que se vai repercutir no percurso académico e profissional do doente (2,7). *Spiegler et al* usaram os valores do quociente de inteligência (QI) no estudo de uma população de sobreviventes de doença neoplásica na infância e constataram um declínio abrupto destas pontuações logo após o tratamento, seguido de um declínio gradual ao longo do tempo (9).

Os protocolos de tratamento têm sido profundamente modificados nos últimos anos, de forma a tentar encontrar um equilíbrio entre a efectividade da terapêutica e uma toxicidade aceitável (10). No entanto, continuam a detectar-se efeitos neurocognitivos a longo prazo resultantes de qualquer uma das três principais modalidades de tratamento: cirurgia, irradiação cranioespinhal ou quimioterapia (7). Na cirurgia, a morbilidade neurocognitiva resulta da recessão de tumores que infiltram ou estão próximos de áreas cerebrais importantes e envolvidas nos processos cognitivos (7). Em relação à radioterapia e quimioterapia, os mecanismos de lesão parecem estar relacionados com a perda de substância branca (11,12) secundária a necrose e desmielinização (7). A radioterapia é o principal responsável pelas alterações neurocognitivas, mas a existência de hidrocefalia, a localização do tumor e a idade do doente são importantes factores de risco (13). Contudo, os avanços científicos têm conduzido à progressiva diminuição da radiação dos protocolos de tratamento ou à substituição por formas menos agressivas de radioterapia com a consequente diminuição da morbilidade a ela associada. A quimioterapia por outro lado, também não é inócua, pelo contrário sabe-se que um quarto a um terço dos doentes submetidos a este tratamento evidencia declínio neurocognitivo (10). Para além disso, os défices são mais evidentes em raparigas do que em rapazes, e em crianças com menos de três anos (10). O tipo de agente utilizado e o modo de administração também podem ter influência nos níveis de toxicidade: o metotrexato, os corticosteróides e a citarabina são agentes com comprovada neurotoxicidade (2,8,10).

Assim, torna-se evidente que o potencial neurocognitivo das crianças e adolescentes com doença oncológica pode ficar gravemente diminuído, já que a doença e seu tratamento acontecem numa fase de maturação dos órgãos e de aquisição de competências sociais e escolares (7).

A nível da audição, a radioterapia, a quimioterapia (i.e. cisplatina) ou o próprio tumor podem condicionar ototoxicidade com perda auditiva (6,14). O sistema oftalmológico também pode ser afectado pela doença ou tratamento, condicionando muitas vezes défices visuais importantes (5,6).

A otimização dos protocolos terapêuticos é uma medida que pode prevenir os efeitos neurocognitivos. A utilização de novas técnicas de radioterapia como a radioterapia conformacionada, o hiperfraccionamento (dose mais baixa por fracção aplicada um maior número de vezes), radioterapia estereotáxica fraccionada ou ainda a terapia com prótons reduzem a toxicidade no tecido circundante. O melhor conhecimento do genótipo dos tumores ajuda cada vez mais a desenhar um plano terapêutico mais adequado e individualizado, evitando doses excessivas de quimioterapia nos casos em que o tumor é quimiosensível. O treino cognitivo (reabilitação dos domínios cerebrais afectados, com exercícios mentais específicos, educação especial e psicologia clínica) e o incentivo ao não abandono escolar mesmo durante a fase da doença e tratamento são outras medidas preventivas (7).

## **Alterações cardiovasculares**

A radioterapia e a quimioterapia têm efeitos a longo prazo na função cardíaca (3), sendo a cardiotoxicidade uma das complicações mais sérias do tratamento da doença oncológica (15). A mortalidade relacionada com causas cardíacas está 10 vezes aumentada nos sobreviventes de cancro na infância e adolescência, verificando-se que é a terceira causa de morte nesta população (a recorrência da neoplasia primária e as neoplasias malignas secundárias são as duas causas mais comuns) (15). A quimioterapia com antraciclinas e a irradiação do pescoço e mediastino estão na base da maioria das complicações cardiovasculares, mas a cardiotoxicidade também está associada ao uso de ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, carmustina e bussulfano (15).

As antraciclinas, nomeadamente a doxorubicina, a daunorrubicina e a idarrubicina, são agentes citotóxicos usados numa grande variedade de neoplasias na criança e adolescente (16). Todavia, são agentes com comprovada cardiotoxicidade que podem levar ao aparecimento de cardiomiopatia grave, dose-dependente e progressiva (3,15). A administração de doses elevadas ( $>450\text{mg}/\text{m}^2$ ) ou a terapia concomitante com agentes alquilantes ou radioterapia, representam um risco significativo de disfunção sistólica e dilatação das câmaras cardíacas (17), mas mesmo doses baixas ( $<300\text{mg}/\text{m}^2$ ) podem levar a disfunção cardíaca (18). Sabe-se que após tratamento com estes agentes, o risco de falência cardíaca congestiva vai até 16%, e que a incidência de cardiomiopatia subclínica está entre 0% e 57% (19). As evidências sugerem que a origem das alterações está na lesão dos miócitos que é mediada essencialmente por radicais livres gerados enzimaticamente, e pela formação de complexos de ferro-antraciclina (15,16).

A cardiotoxicidade associada a radiação manifesta-se sob a forma de pericardite constrictiva, cardiomiopatia restritiva (predominantemente com disfunção diastólica), doença valvular cardíaca, coronariopatia e defeitos na condução eléctrica (15,17).

Deste modo, a monitorização do sistema cardiovascular é essencial antes, durante e sobretudo após completar os tratamentos instituídos. As recomendações para monitorização

dos doentes variam conforme a idade, o tipo de tratamento e a dose, mas em geral incluem colheita da história clínica e exame físico anuais, ecocardiograma, electrocardiograma e dependendo do caso, exames mais específicos, nomeadamente agentes isotópicos (15,20,21).

A cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina pode ser diminuída através da limitação da dose cumulativa administrada (450-550 mg/m<sup>2</sup> para a doxorubicina e 900mg/m<sup>2</sup> para a epirubicina) (22). A alteração do modo de administração (i.e. infusão contínua em várias horas) e o uso de antraciclina menos tóxicas (i.e. epirubicina e idarrubicina) são duas medidas sem eficácia perfeitamente comprovada, mas aparentemente com algumas vantagens (22). As antraciclina lipossómicas distribuem-se de forma particular nos tecidos (têm maior preferência por locais onde as células não estão tão intensamente ligadas ou em áreas onde os capilares estão destruídos, i.e. áreas de crescimento tumoral) diminuindo a exposição ao fármaco nos tecidos normais. Para além disso, libertam-se de forma mais lenta, o que evita picos de concentração da droga (22). Existem ainda fármacos que previnem a lesão cardíaca induzida pelas antraciclina sem alterarem a actividade antitumoral, dos quais se destaca o dexrazoxane (22). Alguns suplementos nutricionais estão a ser estudados no sentido de neutralizarem os radicais livres e outros elementos tóxicos gerados pelas antraciclina (vitamina A e pró-vitamina A; Vitamina C, vitamina E; selenium; coenzima Q10 ou ubiquinona, carnitina e glutatona). Caso estas medidas não sejam eficazes e ocorra lesão cardíaca (i.e. insuficiência cardíaca e cardiomiopatia) deve-se instituir terapêutica dirigida de modo a prevenir a deterioração cardíaca, podendo chegar à necessidade de realizar transplante cardíaco (22).

## Alterações endócrinas

“Cerca de 40% dos doentes que sobrevivem a doença neoplásica na infância, desenvolvem distúrbios endócrinos relacionados com a neoplasia maligna subjacente, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia” (23).

Apesar da cirurgia que envolve a hipófise e hipotálamo condicionar frequentemente défices hormonais com necessidade de terapêutica hormonal de substituição, é a radiação, nomeadamente a que envolve o crânio, a modalidade terapêutica com mais impacto nas alterações endócrinas secundárias ao tratamento. A utilização de radioterapia no contexto de tumores cerebrais, carcinoma nasofaríngeo, leucemia linfoblástica aguda ou irradiação corporal total (ICT), pode levar a disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário (ver figura 1) (24,25).

A deficiência da hormona do crescimento (DHC) secundária a irradiação craniana é o problema endócrino mais comum (3), o que pode ser explicado pela elevada sensibilidade desta hormona à radiação (doses de 18 Gy são suficientes para causar lesão) (23). Todavia, a gravidade e velocidade de instalação da DHC dependem da dose administrada, número de sessões, duração da sessão, duração do tratamento completo, idade do doente e estado pubertário (25). Em relação ao fenótipo clínico da DHC, este caracteriza-se por atraso de crescimento e menor estatura na fase adulta (26), alterações na composição corporal (aumento da massa gorda e redução da massa magra), diminuição da densidade óssea, dislipidemia, redução da força e da tolerância ao exercício, e diminuição da qualidade de vida (25). A DHC está fortemente associada ao diagnóstico de tumor cerebral (70%) seguido do diagnóstico de leucemia (15%) (27).

A síndrome metabólica e obesidade isolada são muito prevalentes no grupo de sobreviventes e têm como principais factores de risco associados, o sexo feminino e idade inferior a 4 anos na altura do tratamento (3). Tal como demonstra *Taskinem et al* (28), a síndrome metabólica pode estar relacionada com a DHC. Na obesidade isolada, a lesão

hipotalâmica interrompe a integração de sinais provenientes das hormonas periféricas (leptina, grelina e insulina) desregulando o equilíbrio energético (3).

A glândula tireóide é um órgão comumente afectado pela radioterapia, quer nos tratamentos dirigidos ao pescoço (*i.e.* doença de Hodgkin), quer em situações em que se irradia o crânio e medula espinhal (tumores cerebrais e leucemia), ou ICT (25). O hipotireoidismo, é o distúrbio mais frequente. No entanto, é possível encontrar doentes com hipertireoidismo, nódulos ou cancro na tireóide (27,29).

A quimioterapia e a radioterapia são responsáveis pela disfunção gonadal tanto no sexo masculino como no feminino, embora o testículo seja mais sensível do que o ovário (24,25). As gónadas têm duas funções principais: produzir hormonas sexuais (testosterona e estrogénios) e células germinativas (óvulos e espermatozóides), as quais dependem do normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário (30). Assim, a puberdade precoce é um dos sinais de disfunção gonadal tanto em rapazes como em raparigas (27,31).

No que diz respeito ao sexo masculino, verificou-se que a radioterapia dirigida aos testículos resulta frequentemente numa perda de células germinativas, com conseqüente diminuição do volume testicular e da produção de espermatozóides, assim como algum grau de lesão das células de Leydig e de Sertoli (32). Contudo, *Thomson et al* (33) demonstraram que apesar das alterações nos parâmetros de qualidade do sémen, os espermatozóides produzidos não contêm ácido desoxirribonucleico (ADN) lesado. Neste contexto, há que salientar que os efeitos a longo prazo dependem da dose: 1-3 Gy verifica-se azoospermia reversível; 3-6 Gy há menos probabilidade de recuperação da espermatogénese; > 6 Gy a azoospermia será permanente; > 20 Gy diminuição da produção de testosterona devido ao atingimento das células de Leydig o que leva a atraso da maturação sexual (2,23). O efeito da quimioterapia, mais concretamente dos agentes alquilantes, durante ou após a puberdade, leva frequentemente à infertilidade dos doentes, embora com células de Leydig funcionantes (27). Dos fármacos referidos destaca-se a ciclofosfamida por ser um dos mais utilizados no tratamento de diversos cancros em idade pediátrica (23), com a qual doses inferiores a 7.5 g/m<sup>2</sup> permitem reversibilidade da lesão gonadal em 70% dos doentes (2).

No sexo feminino, verifica-se que os ovários pré-pubertários são relativamente radioresistentes (2), o que pode estar relacionado com o facto de estes órgãos terem uma grande reserva de folículos e apenas alguns estarem em fase activa em cada ciclo ovulatório (25,30). Mesmo assim, a radioterapia e a administração de agentes alquilantes aumentam o risco de falência ovárica prematura e menopausa precoce, inclusive em doentes com ciclos menstruais regulares e aparentemente normais (34,35).

Em termos de prevenção dos efeitos endócrinos, é de referir a possibilidade de administração de hormona de crescimento após o tratamento da doença, havendo melhoria na composição corporal, perfil lipídico e índice de massa corporal (36). Quanto à prevenção da obesidade é importante fomentar uma alimentação saudável e a prática de exercício físico regular, aconselhando toda a família a aderir a alterações no estilo de vida (6). A minimização dos efeitos na glândula tireóide será conseguida essencialmente através da monitorização regular de forma a detectar e tratar as alterações precocemente (6). Existem algumas opções para a preservação da fertilidade nestes doentes. No caso das raparigas pode recorrer-se à transposição ovárica (ooforopexia) antes da radioterapia, à administração de análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), esteróides, progesterona, inibidores apoptóticos, criopreservação de oócitos e criopreservação de tecido ovárico. Nos rapazes pode proceder-se à criopreservação de esperma, terapia hormonal, criopreservação do tecido testicular e espermatogénese in vitro. Algumas destas técnicas estão em fase investigacional e o seu uso ainda não está perfeitamente definida (37).

## **Alterações músculo-esqueléticas**

As sequelas músculo-esqueléticas em sobreviventes de doenças neoplásicas, à semelhança do que acontece com outras alterações, estão relacionadas com o próprio tumor e com o tratamento médico e/ou cirúrgico.

A radioterapia tem consequências a nível dos tecidos moles, ossos, músculos e vasos (38), podendo dar origem a escoliose, atrofia ou hipoplasia dos músculos, necrose avascular, osteoporose, alterações dentárias, hipoplasia da mandíbula e desigualdade no comprimento dos membros (39). A irradiação do tórax, por exemplo na doença de Hodgkin, pode levar a encurtamento das clavículas, ombros estreitos e pescoço fino e a radioterapia pulmonar total no caso de metástases está relacionada com diminuição da capacidade vital entre 25 a 50% (38).

Os corticosteróides, frequentemente envolvidos nos esquemas de quimioterapia induzem necrose avascular e osteoporose, enquanto a administração de antraciclina, vincristina e actinomicina D, está associada a lesões nos tendões e pele (39). Na leucemia aguda, a necrose avascular pode ter origem na própria doença, mas é especialmente dependente da utilização de corticosteróides e após transplante alogénico de medula óssea (40).

A cirurgia também condiciona deformidades ósseas e musculares, com importantes repercussões a nível funcional (41). Os tumores ósseos (i.e. osteossarcoma e sarcoma de Ewing) são uma das patologias com maiores consequências a este nível. Contudo, enquanto no passado o tratamento mais utilizado perante o diagnóstico de tumor ósseo num membro (inferior ou superior) era a amputação, actualmente são usadas técnicas cirúrgicas conservadoras, de modo a tentar preservar o membro lesado, mantendo o mais possível a sua função (41). Existem técnicas reconstrutivas disponíveis, mas com algumas limitações, relacionadas com a necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas (nomeadamente por complicações), problemas estéticos e aparecimento de infecções (41,42). Para além disto, o membro lesado pode ficar mais curto, podendo levar a alterações posturais, inclusive escoliose (41). Os problemas músculo-esqueléticos também podem aparecer após cirurgia

de neoplasias na coluna vertebral e medula espinal (43,44). A excisão completa do tumor no momento da cirurgia é um aspecto essencial no tratamento curativo da doença, no entanto, pode condicionar instabilidade na coluna vertebral (44).

Mais uma vez, o uso de técnicas de radioterapia cada vez mais sofisticadas e técnicas cirúrgicas diferenciadas (muito dependentes do centro cirúrgico e experiência do cirurgião), podem ajudar a prevenir estas alterações. Por outro lado, a detecção precoce das alterações e a instituição de esquemas de fisioterapia intensiva e precoce são fundamentais para a diminuição da morbidade e aumento da qualidade de vida dos doentes.

## **Alterações reno-vesicais**

A insuficiência renal, a toxicidade glomerular, a disfunção tubular e a hipertensão são os principais efeitos renais a médio/ longo prazo associados à doença oncológica (45). Estas manifestações de nefrotoxicidade podem resultar da quimioterapia (essencialmente cisplatina, carboplatina, ifosfamida e metotrexato), radioterapia e/ou nefrectomia (46).

A cisplatina é um agente nefrotóxico bem conhecido, cujos principais efeitos consistem na diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), hipertensão e/ou hipomagnesemia (47). A carboplatina é um análogo da cisplatina com actividade idêntica, mas menos nefrotóxico (47,48). Contudo, tem como principal efeito lateral a mielosupressão ao contrário da cisplatina (46).

A ifosfamida está associada a toxicidade tubular (30%), sendo que 5% dos doentes tratados com este agente apresentam síndrome Fanconi-like (46). A toxicidade glomerular manifesta-se através de uma redução da TFG em 25% dos doentes tratados com doses superiores a  $14 \text{ g/m}^2$  (46,49). Os factores de risco relacionados com esta terapêutica são: elevada dose cumulativa ( $> 60$  a  $100 \text{ g/m}^2$ ), idade inferior a três a cinco anos, tratamento concomitante com cisplatina, radioterapia renal e nefrectomia (46,49).

A lesão renal relacionada com o metotrexato tem origem na precipitação do fármaco e seus metabolitos no lúmen tubular renal, verificando-se disfunção renal aguda em até 14% nos doentes tratados com doses entre  $1-3,3 \text{ g/m}^2$ , com uma incidência de 1.8%. Por outro lado, esta disfunção parece ser completamente reversível num período médio de 16 dias (46).

A radioterapia dirigida ao rim ou no contexto de ICT geralmente causa lesão renal com doses superiores a 20 a 25 Gy, mas pode ocorrer com doses inferiores quando combinada com cisplatina ou ifosfamida, ou em crianças mais novas (49).

As complicações associadas a nefrectomia incluem insuficiência renal, lesão por hiperfiltração e hipertensão. Inicialmente, o rim único sofre hipertrofia compensatória, mas esta adaptação ao aumentar excessivamente a capacidade de filtração glomerular, pode

desencadear glomeruloesclerose e lesão intersticial, levando conseqüentemente à deterioração da função renal (46).

Em relação à prevenção, no caso da cisplatina, a hidratação intensiva antes e durante a administração do fármaco, a medicação anti-hipertensiva e a suplementação de magnésio durante o tratamento podem reduzir a gravidade dos efeitos anteriormente mencionados (47,49). No caso da toxicidade associada à ifosfamida é frequentemente necessária a suplementação com bicarbonato e fósforo.

As alterações mais frequentemente afectam a bexiga são a cistite hemorrágica, a fibrose da bexiga e a bexiga neurogénica. A primeira consiste numa hemorragia secundária à lesão dos vasos submucosos e aparece como consequência dos tratamentos com quimioterapia (oxazoforina, ciclofosfamida, ifosfamida) e/ou radioterapia. Apesar de aparecer maioritariamente ainda no decorrer do período de tratamento, pode tornar-se um problema crónico recorrente (50). A fibrose da bexiga condiciona diminuição na distensão e contracção dos tecidos, com possível desenvolvimento de enurese, redução da capacidade de armazenamento de urina e padrão miccional anormal. Também aparece no contexto do tratamento com agentes alquilantes e radioterapia (50). A bexiga neurogénica resulta da lesão na enervação deste órgão que pode ser afectada a vários níveis (cérebro, medula espinal e nervos periféricos), na sequência do crescimento tumoral, cirurgia ou radiação. Manifesta-se por alteração na capacidade de armazenamento da bexiga, dificuldade na micção e/ou incontinência (50).

As estratégias de prevenção no caso da cistite hemorrágica passam essencialmente pelo cuidados de hidratação durante os tratamentos e por agentes protectores (i.e. mesna). Todavia, pode ser necessário administrar prostaglandinas, oxigénio hiperbárico para promover a cicatrização, estrogénios conjugados ou polisulfato sódico de pentosano (anti-fibrinolítico e anti-coagulante). Em casos mais graves poderá ter que se proceder à instilação local de agentes astringentes, formalina ou mesmo embolização das artérias vesicais (50). Os fármacos antimuscarínicos (i.e. oxibutinina e tolterodina) promovem o esvaziamento completo da bexiga, sendo úteis nas situações em que há alteração na

capacidade de contracção dos tecidos. A cirurgia de aumento da bexiga através da incorporação de um segmento de intestino pode constituir uma opção válida nos casos em que há redução da capacidade de armazenamento (50).

## **Alterações no aparelho respiratório**

A cirurgia, a radiação e a quimioterapia são modalidades terapêuticas usadas em diversas neoplasias que atingem o tórax em idade pediátrica (i.e. neuroblastoma mediastínico, doença de Hodgkin, tumores de células germinativas, entre outros), sendo que qualquer um destes tratamentos pode comprometer a função pulmonar (51). Existe um risco relativo estatisticamente significativo de fibrose pulmonar, pneumonia recorrente, tosse crónica, pleurisia, necessidade de oxigénio suplementar, anomalias da parede torácica, encurtamento da respiração induzido pelo exercício, bronquite, entre outros (52).

O efeito pulmonar manifesta-se numa primeira fase por lesão intersticial induzida pela quimioterapia ou pneumonite induzida pela radioterapia, dois a seis meses após exposição, e uma fase mais tardia com fibrose pulmonar (3). Por outro lado, a apresentação destas patologias pode ser subclínica (observada em radiografias torácicas de rotina e testes de função pulmonar), ou sintomática, caracterizando-se clinicamente por dispneia, tosse irritativa e algumas vezes febre com infecção secundária (2,3,51).

Relativamente à radiação, mais de 30% das crianças submetidas a irradiação torácica evidenciam disfunção pulmonar e doença restritiva/obstrutiva do pulmão, devido a comprometimento da proliferação celular e falência do desenvolvimento alveolar (3,51). No entanto, verificou-se que a gravidade das lesões depende de vários factores: dose cumulativa – não deveria ultrapassar 12 GY (certas neoplasias exigem doses mais elevadas, i.e. doença de Hodgkin); número de ciclos de tratamento; volume de tecido pulmonar exposto; e idade do doente na altura do tratamento – as crianças mais novas são mais susceptíveis pelo facto da radiação não ter efeitos deletérios apenas no tecido pulmonar, mas também no crescimento das estruturas de suporte e parede torácica (51).

A lesão pulmonar induzida pela quimioterapia está associada à bleomicina, a agentes alquilantes (carmustina e lomustina, ciclofosfamida, melfalano e bussulfano) e metotrexato (3,51). A bleomicina (o primeiro fármaco a ser identificado e melhor estudado) causa

toxicidade de uma forma dose-dependente, mais comumente acima de uma dose cumulativa de 400 unidades/m<sup>2</sup> (2). Conduz a insuficiência pulmonar que se manifesta por crepitações basilares bilaterais e pneumonite intersticial, caracterizada por padrão reticular ou nodular na radiografia de tórax (53). Esta toxicidade pode ser mais grave caso tenha havido exposição a radioterapia (51). Para além do que foi referido, existem factores que podem também contribuir para a toxicidade pulmonar, tais como, infecção concomitante, pneumopatia de base (i.e. asma), tabaco, efeitos do envolvimento do pulmão pelo tumor ou reacção inflamatória ao tumor, e aumento das concentrações de oxigénio utilizados (2,51). A monitorização regular dos sintomas (tosse crónica e dispneia), o controlo dos factores de agravamento (i.e. tabaco), a realização de testes funcionais e radiografias de tórax em doentes sintomáticos, são medidas que minimizam o impacto dos efeitos pulmonares (2).

## Neoplasias secundárias

Diversos estudos mostraram que os sobreviventes de cancro na infância e adolescência têm um risco de desenvolver cancros secundários seis vezes superior ao da população em geral, sendo que este risco aumenta com a idade (2,3). Dados do “Childhood Cancer Survivor Study” (CCSS) evidenciam uma incidência cumulativa de 3.2% de neoplasias secundárias, 20 anos após o diagnóstico do cancro original numa criança ou adolescente (54). De facto, se por um lado estas crianças podem já ter revelado uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de neoplasias ao terem tido o primeiro cancro, por outro foram submetidas a terapêuticas intensivas de quimioterapia e radioterapia. Estas duas formas de tratamento têm como objectivo a morte das células neoplásicas através de lesão do ADN, o que pode levar ao desenvolvimento de fenómenos mutagénicos noutras células do organismo e aparecimento de neoplasias secundárias (55). A análise multivariável do coorte do CCSS demonstrou ainda que o risco de neoplasias secundárias estava significativamente associado ao sexo feminino ( $p < 0,001$ ), diagnóstico em idades mais precoces ( $p < 0,001$ ), diagnóstico inicial de doença de Hodgkin ( $p < 0,001$ ) ou sarcoma dos tecidos moles ( $p = 0,001$ ), e exposição a agentes alquilantes da quimioterapia ( $p = 0,02$ ) (54).

Os órgãos mais afectados por cancros secundários neste grupo de doentes são a glândula tireóide, mama, osso e sistema nervoso central. A mielodisplasia e a leucemia mielóide aguda também são observadas frequentemente (2).

A exposição à radiação é um comprovado factor de risco para o desenvolvimento de cancro da tireóide ( $RR = 2.6$  (54),  $RR = 4.6$  (56)). É particularmente importante após tratamento de linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, tumores cerebrais e ICT (2). Contudo, a maior parte dos tumores da tireóide não tem um comportamento agressivo (57).

O cancro da mama tem uma incidência elevada em doentes expostos a irradiação torácica. *Guibout et al* (58) concluíram que o risco de desenvolver este tipo de cancro não tinha uma

relação linear com a dose de radiação administrada, aumentava com a quimioterapia concomitante e era superior em doentes tratados por doença de Hodgkin (2.8% e 10.7% após 30 e 40 anos de seguimento, respectivamente). Para além disso, verifica-se que o efeito oncogénico da radiação na mama é mais importante durante a puberdade, período de crescimento e maturação deste órgão (59). A predisposição genética para o aparecimento de cancro da mama secundário é controversa, com autores a favor (2) e contra (59).

Os sarcomas ósseos e dos tecidos moles podem ocorrer após radioterapia, sendo o risco proporcional à dose utilizada e ao uso concomitante de agentes alquilantes. A probabilidade de desenvolvimentos destas neoplasias também está aumentada após retinoblastoma hereditário (7.2%), sarcoma de Ewing (5.4%) e outros tumores ósseos (2.4%) (60).

As neoplasias secundárias SNC estão significativamente associadas a radioterapia, obedecendo a um padrão linear de dose-resposta. Manifestam-se cerca de cinco a 28 anos após o cancro primário, sendo os meningiomas e os gliomas os tipos histológicos mais frequentemente identificados (61).

As leucemias agudas secundárias estão essencialmente associadas ao tratamento com inibidores da topoisomerase II (i.e. etoposídeo) e agentes alquilantes usados em diversas neoplasias primárias. A dose cumulativa de citostáticos, a radioterapia concomitante e o aumento da idade são factores que podem aumentar o risco de leucemia secundária (59).

A predisposição genética pode desempenhar um papel importante neste contexto. Tanto doentes com a mutação constitucional do gene do retinoblastoma como doentes pertencentes a famílias com o síndrome Li-Fraumeni (mutação constitucional do gene P53) evidenciaram risco mais elevado para o desenvolvimento de neoplasias secundárias (2).

Em relação a medidas que minimizem ou levem ao diagnóstico precoce de neoplasias secundárias, estas podem passar por uma avaliação clínica regular dos sistemas orgânicos mais associados a doença neoplásica secundária (2); por um maior esforço na caracterização fenotípica e genotípica dos doentes que irá permitir uma selecção mais adequada do tratamento e eventualmente uma terapêutica menos agressiva em

determinados doentes; e pelo desenvolvimento de fármacos dirigidos a alvos moleculares mais específicos, que tenham menos efeitos nocivos nos tecidos normais (59).

## **Conclusão**

A morbidade a médio/ longo prazo é uma das consequências do aumento da sobrevivência de crianças e adolescentes com doença oncológica. De facto, são vários os sistemas orgânicos afectados e são múltiplas as patologias em cada um deles. Conhecer o contexto em que ocorrem (doença, tipo de tratamento e características do doente) é fundamental para minimizar o seu impacto na vida do doente. Assim, a prevenção destes efeitos deverá ser uma preocupação presente antes, durante e após os tratamentos, uma vez que alguns dos efeitos podem ser evitados com a aplicação de determinados procedimentos nas várias fases da doença e tratamento. O seguimento e monitorização de todos os doentes regularmente após o tratamento é também um aspecto fundamental, na medida em que permitem detectar e tratar precocemente eventuais efeitos tardios que se venham a manifestar. Dada a multiplicidade de efeitos e o facto de alguns deles se manifestarem só na idade adulta, as estratégias de intervenção deveriam englobar uma equipa multidisciplinar e um seguimento a longo prazo.

## Bibliografia

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010; Epub ahead of print
2. Bhatia S; Constone LS. Late morbidity after successful treatment of children with cancer. *Cancer J* 2009; May-Jun;15 (3):174-80.
3. Ness KK; Gurney JG. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. *Annu Rev Public Health* 2007;28:279-302.
4. Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer; *Pediatr Blood Cancer* 2007; Jun 15;48 (7):723-6.
5. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, Waterbor JW, Castleberry RP, Stovall M, Sklar CA, Packer RJ, Mitby P, Aitken CL, Blatt J, Robison LL, Mertens AC. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:103–109
6. Heath JA. Monitoring after childhood cancer – an update for GPs. *Aust Fam Physician* 2005; 34(9): 761-7
7. Askins MA, Moore BD. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *J Child Neurol* 2008; 23(10):1160-71
8. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, Kadan-Lottick N, McKinley K, Millham AK, Moore I, Okcu MF, Woodman CL, Brouwers P, Armstrong FD. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(8):798-806
9. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):706-

10. Anderson FS, Kunin-Batson AS. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(2):159-64
11. Mulhern RK, White HA, Glass JO, Kun LE, Leight L, Thompson SJ, Reddick WE. Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *JINS*, 2004; 10:180–189
12. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Taylor J, Langston J, Gajjar A. Risks of Young Age for Selected Neurocognitive Deficits in Medulloblastoma Are Associated With White Matter Loss. *J Clin Oncol* 2001;19:472-479
13. Reimers TS, Ehrenfels S, Mortensen EL, Schmiegelow M, Sønderkær S, Carstensen H, Schmiegelow K, Müller J. Cognitive Deficits in Long-Term Survivors of Childhood Brain Tumors: Identification of Predictive Factors. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:26–34
14. Allen PJ, Helt-Cameron J. Cisplatin Ototoxicity in children: implications for primary care providers. *Pediatr Nurs* 2009; 35(2):121-7
15. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, Bhatia S, Meeske K, Chen MH, Kinahan KE, Steinberger J, Rosenthal D. 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(2):387-96
16. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2):122-8.
17. Velensek V, Mazic U, Krzisnik C, Demsar D, Jazbec J, Jereb B. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: a long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8:141
18. Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):663-7.
19. Maeda M. Late effects of childhood cancer: life-threatening issues; *J Nippon Med Sch* 2008; Dec;75(6):320-4.
20. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Bökkerink JP, Hoogerbrugge PM, Kapusta L. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term

survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(5):631-6.

21. Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkiö M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2349-56

22. Wounters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131(5):561-78

23. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69(2):65-74.

24. Rutter MM, Rose SR. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(4):480-7.

25. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2):335-48.

26. Noorda EM, Somers R, van Leeuwen FE, Vulsma T, Behrendt H; Dutch Late Effects Study Group. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 2001;37(5):605-12.

27. Hameed R, Zacharin MR. Long-term endocrine effects of cancer treatment: experience of the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Paediatr Child Health* 2005;41(1-2):36-42

28. 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(8):529-34

29. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3227-32

30. Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):480-9
31. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, Kun LE, Chow EJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 1;115(11):2562-70
32. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Schmiegelow K, Hertz H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Müller J. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2446-52.
33. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet* 2002;360(9330):361-7.
34. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y, Robison LL. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-6.
35. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5307-14
36. Darzy K, Gleeson HK, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16 (2):335-48
37. Beckmann MW, Dittrich R, Kiesewetter K, Koelbl H, Maltaris T, Mueller A, Seufert R. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006; 8 (5): 515–533
38. Voûte PA, Kalifa C; Barrett A, editores. *Cancer in Children - Clinical Management* 4ª edição, 1998
39. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3ª edição, 2000
40. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in Pediatric Acute Leukemia. *J Pediatr Orthop* 2008; 28:20-28

41. Hearea T, Hensleya MA, Dell'Orfanoa S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:365–372
42. Natarajan MV, Balasubramanian N, Jayasankar V, Sameer M. Endoprosthetic reconstruction using total femoral custom mega prosthesis in malignant bone tumours. *Int Orthop* 2009; 33(5):1359-63.
43. Gourineni P, Dias L, Blanco R, Muppavarapu S. Orthopaedic deformities associated with lumbosacral spinal lipomas. *J Pediatr Orthop* 2009; 29:932–936
44. Parikh SN, Crawford AH. Orthopaedic implications in the management of pediatric vertebral and spinal cord tumors: a retrospective review. *Spine* 2003; 28(20):2390-6
45. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics* 2009; 123(3):906-15
46. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(6):724-31
47. Pietilä S, Ala-Houhala M, Lenko HL, Harmoinen AP, Turjanmaa V, Mäkipernaa A. Renal impairment and hypertension in brain tumor patients treated in childhood are mainly associated with cisplatin treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(4):363-9
48. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, Meadows AT, Friedman D, Robison LL, Diller L. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004;141(8):590-7
49. Shnorhavorian M, Friedman DL, Koyle MA. Genitourinary long-term outcomes for childhood cancer survivors. *Curr Urol Rep* 2009; 10(2):134-7
50. Ritchey M, Ferrer F, Searer P, Spunt SL. Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:439-446

51. Liles A, Blatt J, Morris D, Wardrop R 3rd, Sharma A, Sznewajs A, Goldsby R. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(7):531-9.
52. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, Sklar C, Robison LL. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002; 95(11):2431-41
53. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999 ;4(1):45-54
54. Robison LL. Treatment-associated subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study; *Pediatr Radiol* 2009; Feb; 39 Suppl 1:S32-7.
55. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer* 2007; Jun 15;48(7):727-30.
56. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, Hawkins MM. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009; Nov 15;125(10):2400-5
57. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, Tan C, Sklar C. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003;97(10):2397-403.
58. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X, Lagrange JL, Daly-Schveitzer N, Chavaudra J, de Vathaire F. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 2005;23(1):197-204
59. Feig SA. Second malignant neoplasms after successful treatment of childhood cancers. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27(3):662-6.
60. Dickerman JD. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. *Pediatrics* 2007;119;554-568

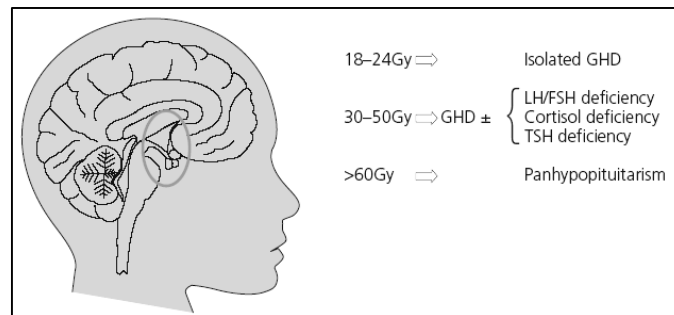
61 Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(21):1528-37.

## Quadro

Órgão/ Tecido	Efeitos
Todos os tecidos	Neoplasias secundárias
Ossos e articulações	Osteoporose Necrose avascular Diminuição do crescimento Escoliose / Lordose Baixa estatura Deformidades Dor crónica
Músculos e Tecidos Moles	Fibrose Escoliose / Lordose Baixa estatura Deformidades Dor crónica
Dentes e Glândulas salivares	Dentição anormal Xerostomia Cáries dentárias
Cérebro	Alterações cognitivas Alterações de comportamento Leucoencefalopatia Problemas motores Tonturas Paralisia dos nervos cranianos
Olhos	Cataratas Retinopatia Xeroftalmia Queratoconjuntivite Sensibilidade à luz
Ouvidos	Fibrose/Cicatriz do pavilhão auricular Lesão do ouvido médio (equilíbrio) Perda auditiva
Coração e Vasos sanguíneos	Doença coronária Enfarte agudo do miocárdio Pericardite constrictiva Alterações valvulares Arritmias Cardiomiopatia Insuficiência cardíaca
Pulmão	Fibrose Inflamação Alterações na ventilação-perfusão
Aparelho gastro-intestinal	Diarreia crónica Malabsorção Aderências Hepatite Fibrose hepática Cirrose hepática
Rins e Bexiga	Hipertensão Insuficiência renal Síndrome de Fanconi Redução da filtração glomerular Fibrose da bexiga
Glândulas endócrinas (hipófise, tireóide, testículos/ovários)	Disfunção
Medula óssea	Mielodisplasia Leucemia mielóide aguda

**Quadro 1** – Possíveis efeitos a longo prazo nos diferentes sistemas orgânicos. Adaptado de Heath J (6).

## Figura



**Figura 1** – Associação entre a dose de radiação craniana utilizada e os défices hormonais da hipófise. A imagem inclui a representação gráfica do eixo hipotálamo-hipofisário.

Legenda: FSH, follicle-stimulating hormone (hormona estimulante hipofisária); GHD, growth-hormone deficiency (deficiência da hormona de crescimento); LH, luteinizing hormone (hormona luteinizante); TSH, thyroid-stimulating hormone (hormona estimulante da tireóide).

Adaptado com permissão de Rutter MM, Long-term endocrine sequelae of childhood cancer.

(24)