

Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa

Toxicity and adverse effects of antineoplastic chemotherapy treatment of pediatric patients: integrative review

Clarissa Weiss Iuchno¹, Gisele Pereira de Carvalho²

¹ Enfermeira Residente do Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde em Atenção ao Câncer Infantil da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

² Enfermeira. Doutora em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Professora adjunta da UFCSPA.

RESUMO

Introdução: O câncer infanto-juvenil é considerado raro quando comparado ao câncer no adulto, porém houve aumento nas taxas de incidência, nos últimos anos. O uso de quimioterápicos antineoplásicos é uma das modalidades terapêuticas para tratamento das neoplasias. Em virtude da ação não específica dos quimioterápicos, ocorrem os efeitos adversos e a toxicidade. Os efeitos adversos e as toxicidades devem ser monitorados, graduados e notificados.

Objetivo: Conhecer as produções científicas nacionais e internacionais sobre os efeitos adversos e a toxicidade do tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos.

Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa de artigos realizada nas bases de *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os seguintes descritores: “toxicidade”, “efeitos adversos”, “oncologia”, “quimioterapia” e “pediatria”. Foram incluídos artigos publicados entre 2011 e 2016, nos idiomas português, inglês e espanhol e que estivessem disponíveis na íntegra sem restrição de acessibilidade.

Resultados: Foram selecionados 13 artigos que contemplavam o objetivo do estudo, destes, apenas dois nacionais. Entre as toxicidades citadas estão: cardiotoxicidade, neutropenia febril, mucosite, neuropatia periférica, neurotoxicidade central, hepatotoxicidade e ototoxicidade. Oito artigos classificaram a toxicidade, enquanto sete não. Asparaginase, vincristina e doxorubicina, foram alguns dos quimioterápicos antineoplásicos presentes nos estudos.

Conclusão: Apesar das altas taxas de cura das neoplasias infanto-juvenis e aos avanços no tratamento, deve-se considerar a toxicidade do mesmo para estes pacientes. A literatura vigente enfatiza a necessidade de novos estudos que visem à identificação das toxicidades relacionadas ao tratamento quimioterápico. Reforça-se, também, a necessidade de registro e da classificação das toxicidades, para que se tenha conhecimento dos efeitos adversos e das toxicidades do tratamento quimioterápico antineoplásico. Sendo assim, é essencial o acompanhamento das toxicidades tardias de sobreviventes do câncer infantil que são impactantes para o desenvolvimento e qualidade de vida dos mesmos.

Palavras-chave: toxicidade; efeitos adversos; oncologia; quimioterapia; pediatria.

ABSTRACT

Introduction: The childhood and juvenile cancer is considered rare when compared to adult cancer, however, the incidence rates have increased in past years. The use of chemotherapy agents is one of the therapeutic modalities of cancer treatment. Due to the non-specific action of the chemotherapy agents, adverse effects and toxicity occur. Adverse effects and toxicities must be monitored, graded and reported.

Objective: To know the Brazilian and international scientific productions on the adverse effects and toxicity of the chemotherapy treatment in pediatric patients.

Materials and Methods: This is an integrative review carried out in the *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS), databases, with the use of the following key-words: “toxicity”, “adverse effects”, “oncology”, “chemotherapy” and “pediatrics”. Were included in the study articles that were published between 2011 and 2016, in languages Portuguese, English or Spanish, that were available as a free full text, without any restriction of accessibility.

Results: Thirteen articles were selected, as they contemplated the study objective. Only two of them were Brazilian publications. Among the mentioned toxicities are cardiotoxicity, febrile neutropenia, mucositis, peripheral neuropathy, central neurotoxicity, hepatotoxicity and ototoxicity. Eight articles rated toxicity, while seven did not. Asparaginase, vincristine and doxorubicin, were some of the antineoplastic chemotherapy agents present in the studies.

Conclusion: Although the cure rates for pediatric cancer are high and the treatment advances, we must consider the toxicity of the treatment for these patients. The present literature emphasizes the necessity of developing new studies that aim to identify the treatment related toxicities correlated to the antineoplastic treatment. There is a reinforcement of the necessity to register e classify the toxicities in order to generate more knowledge about the adverse effects and toxicities related to the use of chemotherapy drugs. Therefore, it is essential the follow up of the late toxicities of pediatric cancer survivors due to the impact of them in their development and quality of life.

Keywords: toxicity; adverse effects; oncology; chemotherapy; pediatrics.

Correspondência:

CLARISSA WEISS IUCHNO
Rua Professor Álvaro Alvim, 279 – Rio Branco
90420-020 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: clawiuchno@hotmail.com



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons BY-NC 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

INTRODUÇÃO

As neoplasias pediátricas, ou seja, que acometem crianças e adolescentes de zero a dezenove anos, são a segunda causa de óbitos na infância e responsáveis pela maior perda de potenciais anos de vida¹. O câncer infanto-juvenil corresponde à variação de 2 a 3% dos tumores malignos de toda a população. Portanto, é considerado raro quando comparado ao câncer no adulto e, devido às suas especificidades deve ser estudado separadamente². Tanto internacionalmente quanto no Brasil, os tumores pediátricos mais comuns são as leucemias. Em países desenvolvidos, as leucemias são seguidas dos tumores do sistema nervoso central e linfomas, respectivamente. Já no Brasil, os linfomas são o segundo tipo mais comum de neoplasia, seguidos dos tumores de sistema nervoso central². As neoplasias infanto-juvenis caracterizam-se pelos curtos períodos de latência, maior agressividade e crescimento acelerado, em contrapartida, respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico².

Enquanto antigamente o câncer infanto-juvenil era considerado uma doença aguda e fatal, atualmente possui características de doença crônica e, na maioria dos casos, bom prognóstico. Porém, evidenciou-se um aumento nas taxas de incidência das neoplasias infanto-juvenis². Tendo em vista que a etiologia e os fatores de risco do câncer da criança e do adolescente são desconhecidos, a prevenção ainda não é possível, sendo assim, o diagnóstico precoce é o maior fator de sucesso do tratamento². A mortalidade por câncer compreende não apenas os óbitos relacionados à própria doença, mas também os óbitos relacionados ao tratamento⁴. Segundo Ray-Coquard et al.⁵, há evidências que os óbitos relacionados ao tratamento não são atribuídos ao câncer. Em relação aos óbitos decorrentes do tratamento estão as consequências das toxicidades neurológica, cardíaca e renal; além dos quadros de sepse em pacientes com neutropenia, sendo esta última considerada a causa mais frequente de mortalidade destes pacientes⁴.

Em contrapartida às características das neoplasias infanto-juvenis de serem mais invasivas e possuir crescimento mais rápido, a resposta ao tratamento e o prognóstico são melhores que os adultos. Nos países desenvolvidos têm-se a taxa de sobrevida livre de doença de 70 a 80% nos casos em que é realizado diagnóstico precoce. No Brasil, a leucemia linfóide aguda (LLA) possui taxa de sobrevida de 70 a 80% entre crianças e adolescentes². O tratamento da maioria das neoplasias é através da quimioterapia antineoplásica. O tratamento quimioterápico antineoplásico visa à destruição das células do câncer pela sua atuação sistêmica⁶. Porém, tendo em vista o fato de as drogas quimioterápicas não

possuírem especificidade, as mesmas agem sob as células de rápida proliferação, ou seja, alta atividade mitótica e ciclo celular curto. Logo, têm-se a toxicidade e os efeitos colaterais do tratamento essa modalidade de tratamento, pois células saudáveis (não neoplásicas) são atingidas. Sendo assim, faz-se essencial que a monitorização dos efeitos adversos e toxicidades decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico^{6,7}.

O *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) do *United States Department of Health and Human Services* é um documento de terminologia descritiva que visa à avaliação do grau de toxicidade e à notificação eventos adversos. O documento original que deu origem ao CTCAE foi elaborado em 1983, atualmente, a versão mais recente do mesmo, data do ano de 2009. No CTCAE há escalas de graduação para cada evento adverso, categorizado conforme o sistema atingido. A graduação dos efeitos adversos varia de um (evento adverso leve, sem indicação de intervenção médica, assintomático ou sintomatologia leve, identificado em achados clínicos ou diagnósticos) a cinco (desfecho de óbito do paciente)^{7,8}.

As toxicidades relacionadas ao tratamento são reportadas pelos profissionais de saúde, podendo ser notificadas toxicidades durante o tratamento ou no acompanhamento posterior ao mesmo. O registro das toxicidades tem importância significativa uma vez que é através deste que muitos ajustes de doses e definição de tratamento são determinados. Desta forma, esforços têm sido feitos no sentido de melhor definir e avaliar cada um destes eventos. O guia de notificação de reação adversa para pacientes oncológicos disponibilizado pela ANVISA 2011, apresenta os critérios comuns de toxicidades onde os mesmos são apresentados de forma quantificada além de abranger todos os sistemas, o que possibilita a notificação precisa da toxicidade ou do evento adverso⁹.

Diante do exposto, justifica-se o tema escolhido para este estudo, tendo em vista a relevância da toxicidade e dos efeitos adversos decorrentes do tratamento antineoplásico não somente durante o período de tratamento, mas também o impacto dos mesmos na qualidade de vida dos sobreviventes do câncer infantil. Sendo assim, este estudo tem como objetivo conhecer as produções científicas nacionais e internacionais sobre os efeitos adversos e a toxicidade do tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa baseada na pesquisa bibliográfica de artigos indexados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foi realizado um levantamento bibliográfico

em diversos periódicos, no período de novembro de 2016 a abril de 2017, os quais são indexados às bases de dados, utilizando os seguintes descritores: “toxicidade/toxicity”, “efeitos adversos/adverse effects”, “oncologia/oncology”, “quimioterapia/chemotherapy” e “pediatria/pediatrics”.

Os critérios de inclusão foram artigos nacionais e internacionais, publicados entre 2011 e 2016, nos idiomas português, inglês e espanhol, que estivessem disponíveis na íntegra sem restrição de acessibilidade e que versassem sobre toxicidade e/ou efeitos adversos do tratamento quimioterápico antineoplásico. Foram excluídos artigos que contemplassem tratamento radioterápico concomitante com quimioterápico ou abordassem prevenção ou manejo dos efeitos colaterais e das toxicidades.

Os dados foram processados, organizados e armazenados em uma planilha eletrônica no programa Excel® (Office 2010®), separados por ano, autor, tipo de toxicidade, protocolo quimioterápico e/ou quimioterápico antineoplásico. Para análise dos dados, foram usados números percentuais para distribuição de frequências por ano e local de publicação, bem como as temáticas abordadas (Tabela 1).

A pesquisa abrange a análise descritiva das principais toxicidades e efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico em paciente pediátricos, relacionados a agentes quimioterápicos de classes específicas ou protocolos de tratamento, publicados nos últimos 5 anos em bases de dados nacionais e internacionais.

Tabela 1. Descrição dos artigos incluídos na revisão integrativa, segundo ano de publicação, autor(es), periódico, tipo de estudo e principais resultados.

Ano de publicação/ Autores	Periódico	Objetivo	Tipo de Estudo	Principais Resultados
2012/ Sharib et al. ¹⁸	Pediatric Blood & Cancer	Determinar se a etnia, status socioeconômico e outras variáveis clínicas estão correlacionadas com toxicidade aguda no início do tratamento quimioterápico de pacientes com Sarcoma de Ewing.	Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes com Sarcoma de Ewing que são mais jovens, de etnia latina, possuem tumores pélvicos ou de baixa renda têm taxas maiores de toxicidade que podem demandar um cuidado maior. O tratamento no ensaio clínico também esteve associado com altas taxas de toxicidade, este achado pode refletir melhor relato sobre os pacientes.
2012/ Lipshultz et al. ¹⁹	Pediatrics	Determinar se a infusão contínua de doxorubicina é cardioprotetora a longo prazo em sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda.	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	Em sobreviventes de LLA de alto risco na infância, a infusão contínua de doxorubicina comparada com a infusão em bolus, não resultou em cardioproteção a longo prazo ou em melhoria na sobrevida livre de doença, além de não proporcionar nenhum benefício em relação à infusão em bolus.
2013/ Sasada et al. ¹⁵	Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Passo Fundo	Realizar uma revisão de literatura acerca da mucosite oral.	Revisão de literatura	Condições de saúde bucal prévia adequadas e acompanhamento odontológico durante o tratamento oncológico são importantes na prevenção das complicações estomatológicas. O tratamento preventivo e paliativo da MO auxilia na prevenção de infecções secundárias e é recomendado para alívio dos sintomas.
2013/ Barrett et al. ¹⁶	American Association of Pharmaceutical Scientists	Avaliar o impacto de potenciais interações medicamentosas através de relatórios de toxicidades apresentadas por paciente pediátrico que utilizaram doses de quimioterápicos conforme protocolos; sendo portanto, possível o rastreamento e a redução da incidência de interações medicamentosas no futuro	Estudo de coorte retrospectivo	O conhecimento sobre interações medicamentosas em crianças com câncer pode reduzir a incidência de eventos adversos relacionados a medicamentos através do fornecimento de opções farmacoterapia que podem reduzir o risco de toxicidade.
2013/ Smith et al. ¹⁷	Cancer Nursing	Examinar a confiabilidade, validade e a viabilidade clínica de realizar várias medidas de VIPN para uso em crianças com leucemia linfoblástica aguda	Estudo clínico multicêntrico	A escala TNS-PV possui confiabilidade e é válido para mensurar a neuropatia periférica induzida por vincristina. É sensível para mudanças a longo prazo (15 semanas) e factível para o uso em crianças com idade igual ou superior a 6 anos
2014/ Tong et al. ²⁰	Haematologica	Analisar a incidência de dislipidemia e seu curso natural durante longos períodos de tratamento com PEGasparaginase ou Erwinia asparaginase em crianças com LLA	Estudo de coorte prospectivo	Dislipidemia severa ocorreu frequentemente, porém temporariamente e não esteve associada com eventos clínicos relevantes e, portanto, não deve ser considerada um motivo para modificação do tratamento com asparaginase. Dislipidemia foi a única toxicidade relacionada aos níveis de atividade da asparaginase.
2016/ Orgel et al. ²²	Journal of Clinical Oncology	Avaliar o efeito da variação de peso durante o tratamento na sobrevida livre de doença e o desenvolvimento de toxicidade realtiva ao tratamento em uma coorte de larga escala de crianças em tratamento de LLA de alto risco	Estudo de coorte retrospectivo	A influência dos extremos de peso na sobrevida livre de doença e TRT não é definido no diagnóstico como previamente relatado, mas é moderado pelo status subsequente do peso no período pós indução intensiva do tratamento. Estas observações em que o peso é um potencial fator de risco para a melhoria da sobrevida livre de doença e morbidade nas crianças com LLA

(continua)

Tabela 1 (conclusão)

Ano de publicação/ Autores	Periódico	Objetivo	Tipo de Estudo	Principais Resultados
2015/ Ramjaun et al. ¹¹	Pediatric Blood & Cancer	Avaliar os resultados da triagem ecocardiográfica para contribuir no aperfeiçoamento dos guidelines existentes	Estudo de coorte retrospectivo	Frequentemente, episódios de abnormalidades ecocardiográficas não são reproduzidos em avaliações subsequentes. A duração do acompanhamento ecocardiográfico para pacientes sobreviventes de câncer infantil deve ser reconsiderada para pacientes que receberam doses de antraciclina inferiores a 5 anos
2014 Altaf et al. ²¹	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	Determinar se o mesmo padrão de toxicidade foi apresentado no estudo quando o uso de fatores de crescimento era solicitado e a dose da quimioterapia era diferente através de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes tratados com o <i>Children's Oncology Group protocol D9803</i>	Estudo de caso	Adolescentes (idade superior a 15 anos) apresentaram maior risco de neurotoxicidade comparado aos pacientes mais novos. Não houve diferença em relação à mielossupressão, infecção ou mucosite. A média percentual das doses de vincristina e ciclofosfamida prescritas conforme o protocolo não apresentou diferença significativa conforme a idade. Os adolescentes experienciaram maior neurotoxicidade com vincristina comparada aos pacientes mais jovens. Levando em consideração que os adolescentes receberam pelo menos 85% das doses de vincristina prescrita conforme o protocolo, é difícil atribuir uma pior sobrevida nesse grupo em função da terapêutica inadequada
2015/ Atas, Kesik ¹²	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Apresentar o caso de uma criança com PNET na parede torácica que sofreu com a toxicidade da antraciclina e indicar que a monitorização próxima da função cardíaca pode ser importante.	Estudo de caso	As antraciclina podem ocasionar distúrbios na função cardíaca ameaçadoras à vida. O acompanhamento da função cardíaca é extremamente importante durante o tratamento. A fração de ejeção, encurtamento da fração e avaliação tecidual através do Doppler facilitam o acompanhamento
2015/ Atas et al. ¹³	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Descrever o fenômeno de Raynaud como um efeito adverso tardio do protocolo quimioterápico com cisplatina.	Estudo de caso	Todas as crianças que recebem vimblastina, vincristina, bleomicina e cisplatina são acompanhadas e questionadas sobre suas queixas acerca de RP. O acompanhamento a longo prazo dos pacientes é recomendado. Oncologistas devem estar cientes do risco potencial das toxicidades tardias das drogas antineoplásicas
2015/ Caldas et al. ¹⁴	Audiology – Communication Research	Investigar os efeitos do tratamento oncológico no sistema auditivo de crianças.		O tratamento oncológico, durante um período de seis meses, não ocasionou alterações auditivas nesta amostra.
2016/ Hijiyaa & Sluisb ²³	Leukemia & Lymphoma	Realizar uma revisão que proporcione uma visão geral concisa das toxicidades associadas ao tratamento da asparaginase e recomendações para administração das mesmas.	Revisão de literatura	A asparaginase é um componente crucial em todos os protocolos de tratamento e seu uso para tratamento de pacientes com AYA tem aumentado. Diversos protocolos incorporam fases prolongadas e de alta intensidade de asparaginase, é importante que os médicos estejam cientes das possíveis toxicidades relacionadas ao tratamento. A administração eficaz das toxicidades associadas à asparaginase pode auxiliar os pacientes a receber o ciclo completo de asparaginase e obter os melhores resultados possíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 3041 artigos, sendo 2927 no *Pubmed*, 40 na BVS e 74 no *SciELO*. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram pré-selecionados 136 artigos. Após a análise dos resumos, resultados e conclusões, foram selecionados 13 artigos que contemplavam o objetivo do estudo, 2 artigos nacionais e 11 internacionais. A **Figura 1** apresenta um fluxograma com o processo de seleção dos estudos. Encontra-se na tabela 1 a descrição dos estudos incluídos nesta revisão.

Em relação ao ano de publicação, conforme **Figura 2**, 31% dos artigos foram publicados em 2015¹¹⁻¹⁴, seguidos de 23% em 2013¹⁵⁻¹⁷, 15,4% em cada ano: 2012^{18,19}, 2014^{20,21}

e 2016^{22,23}. Quanto ao local de publicação, ou seja, país de origem do estudo, evidenciou-se uma predominância de produções científicas dos Estados Unidos da América, representando 54%^{16-19,21-23}. Estudos produzidos em outros países como Brasil^{14,15}, Canadá¹¹, Holanda²⁰ e Turquia^{12,13} representaram 15, 8, 8 e 15%, respectivamente.

A **Figura 3** ilustra os tipos de neoplasias abordadas pelos estudos, sendo as leucemias mais presentes (38%), seguido de artigo que não abordaram um tipo específico de neoplasia (31%).

Segundo a literatura, os principais efeitos colaterais da quimioterapia são a toxicidade hematológica, gastrointestinal, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade renal

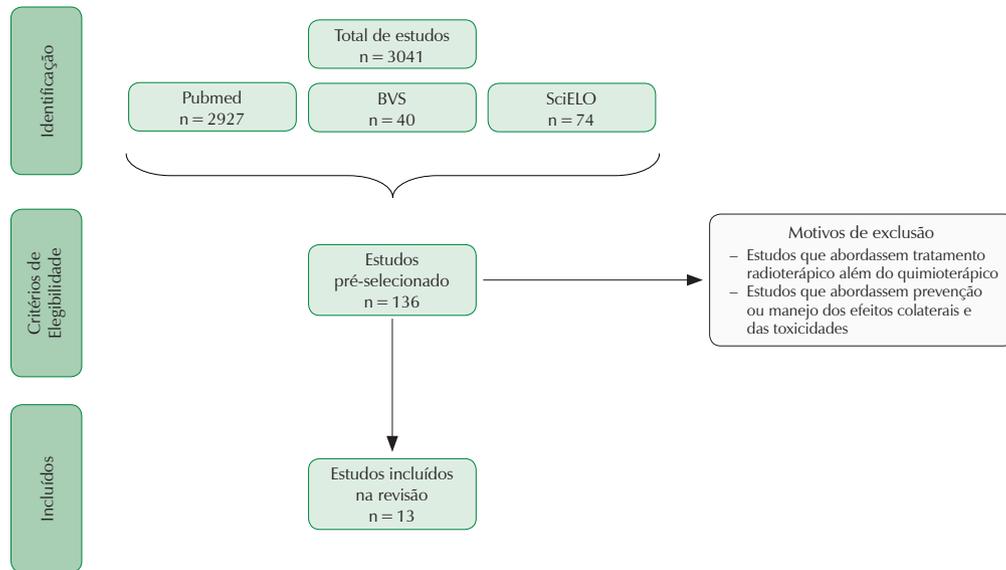


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos (Pubmed, BVS e SciELO).

e vesical, alterações metabólicas, dermatológica, reações alérgicas e anafilaxia¹⁰. As toxicidades abordadas nos artigos incluídos nesta revisão estão descritas na **Tabela 2**. Entre as toxicidades mais citadas estão: neutropenia (31%)^{16,18,21}, cardiotoxicidade (23%)^{11,12,19}, infecção (23%)^{18,21,22} e mucosite (23%)^{15,18,21} e hepatotoxicidade (15%)^{22,23}, pancreatite (15%)^{22,23}, neuropatia periférica (15%)^{17,18} e neurotoxicidade (15%)^{20,21}. As células não tumorais que mais sofrem com a agressividade dos quimioterápicos são as do sistema hematopoiético, germinativo, folículo piloso e aparelho gastrointestinal, devido à alta atividade mitótica das mesmas. Porém, a toxicidade da droga depende diretamente do tempo de exposição, concentração plasmática e características do paciente submetido a este tratamento¹⁰.

Quanto à classificação das toxicidades decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico, apenas cinco artigos (38%) utilizaram o CTCAE^{16,17,18,20,21}, enquanto dois (15%) utilizaram outras classificações^{15,22} e seis (46%) não classificaram a toxicidade^{11-14,19,23}, conforme **Figura 4**. O CTCAE elaborado na década de 80 e desde a sua criação, foram realizadas atualizações, sendo a versão atual do ano de 2009. Segundo SAAD et al.²⁴ a primeira tradução do CTCAE para o português foi no ano de 2002, realizada pelo Núcleo de estudos clínicos em câncer, do serviço de oncologia clínica do Hospital Israelita Albert Einstein. O objetivo da tradução desse documento foi possibilitar a unificação da graduação dos efeitos adversos advindos do tratamento oncológico. Apesar de, primeiramente, ter sido traduzido a fim de padronizar a graduação desses efeitos e da toxicidade para pesquisadores brasileiros, objetiva-se facilitar o acesso dos profissionais brasileiros na prática clínica.

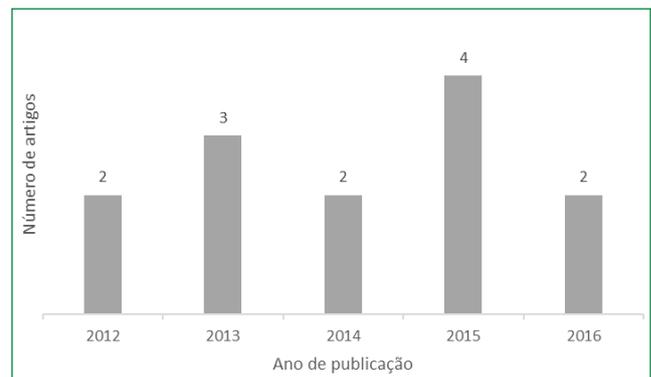


Figura 2. Número de artigos publicados por ano.

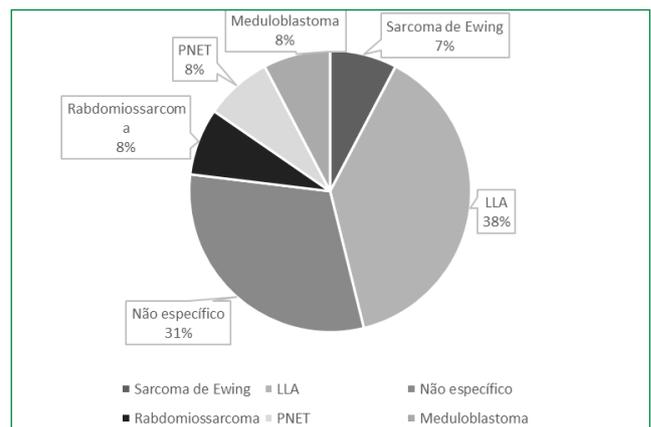
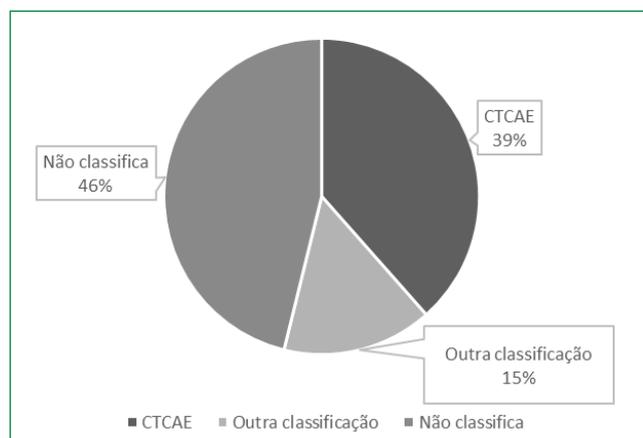


Figura 3. Tipos de neoplasias abordadas nos artigos.

Tabela 2. Tipos de toxicidades abordadas nos artigos.

Tipo de toxicidade	n	F (%)
Alteração vascular - isquemia e dedos mãos e pés	1	8
Anemia	1	8
Anorexia	1	8
Aumento alanina aminotransferase	1	8
Cardiotoxicidade	3	23
Celulite	1	8
Diarréia	1	8
Encefalopatia	1	8
Hepatotoxicidade	2	15
Hiperamonemia	1	8
Hipercolesterolemia	1	8
Hipersensibilidade	1	8
Hipertrigliceridemia	1	8
Infecção	3	23
Infecção abdominal	1	8
Mucosite	3	23
Neuropatia periférica	2	15
Neurotoxicidade	2	15
Neutropenia	4	31
Ototoxicidade	1	8
Pancreatite	2	15
Perda de peso	1	8
Plaquetopenia	1	8
Rash cutâneo	1	8
Retenção urinária	1	8
Toxicidade hematológica	1	8
Toxicidade pancreática	1	8
Toxicidade pulmonar	1	8
Trombocitopenia	1	8
Trombose	2	15
Vômito	1	8

**Figura 4.** Classificação das toxicidades.

Em relação aos agentes quimioterápicos antineoplásicos mais citados nos artigos desta revisão estão o metotrexato, vincristina, doxorrubicina, asparaginase, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, actinomicina, topotecano. Quanto aos protocolos de tratamento quimioterápico estão os do *Children's Oncology Group (COG)*, *Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)*, *Children's Cancer Group (CCG)*, para tratamento de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e Sarcoma de Ewing^{17-19,21,22}. Os demais artigos que analisaram a toxicidade de um único agente^{11-13,20,23} ou não especificaram as drogas utilizadas¹⁴⁻¹⁶.

Apesar das altas taxas de cura, os sobreviventes do câncer infantil possuem grandes riscos de desenvolver toxicidades relacionadas ao tratamento e para uma pior sobrevida livre de eventos e isto deve-se a fatores relacionados ao indivíduo, à doença e ao tratamento²³. Enquanto até a década de 70 as taxas de óbito das neoplasias eram muito altas, o objetivo do tratamento era a cura a qualquer preço. A toxicidade e os efeitos tardios do tratamento não eram considerados e conhecidos, devido a um curto período de observação pós tratamento. Entretanto, com o aumento da taxa de sobreviventes, os sobreviventes têm um acompanhamento por muitos anos, o que permite e monitorização e identificação dos efeitos tardios do tratamento. Além disso, atualmente avalia-se o impacto do tratamento na qualidade de vida dos sobreviventes. Portanto, o acompanhamento após o tratamento oncológico visa, não somente à confirmação de remissão da doença, mas também à identificação de toxicidades relacionadas ao tratamento²⁵.

Segundo Sharib et al.¹⁸, as toxicidades apresentadas pelos pacientes estavam relacionadas a etnia, situação socioeconômica e questões clínicas. Em relação à etnia, percebeu-se maior prevalência de toxicidade nos pacientes de origem latina, os mesmos tiveram 82% mais chances de apresentar toxicidades graus 3 e/ou 4, enquanto não latinos, tinham chance de 56%. O status socioeconômico foi outra variável analisada e associada a um maior risco de toxicidade. Sendo assim, pacientes com situação socioeconômica pior apresentaram maior toxicidades grau 3 e 4, com chances de 84% e 50% respectivamente. Este foi o único estudo que relacionou etnia e status socioeconômico com a ocorrência da toxicidade¹⁸. Pelo menos 63% dos pacientes com Sarcoma de Ewing apresentaram toxicidade não hematológica graus 3 e/ou 4 e durante o tratamento com quimioterápicos e deste, 70% apresentou mais de um episódio. Pacientes que receberam diagnóstico antes dos 12 anos de idade apresentaram maior toxicidade quando comparados aos pacientes mais novos, 79% de chance de toxicidade contra 59%¹⁸. Conclui-se que é possível minimizar ou até mesmo mitigar a frequência e a gravidade das toxicidades com

um suporte e monitorização melhores, especialmente dos pacientes que apresentam maiores riscos de apresentar toxicidades. Sugere-se ainda, monitoramento e tratamento de suporte visando à prevenção da toxicidade e não a diminuição das doses dos quimioterápicos antineoplásico, tendo em vista que a dose-intensidade não mostrou-se associada às toxicidades¹⁸.

Outro estudo que identificou grande relevância de neutropenia graus 3 e 4, objetivava avaliar o impacto das potenciais interações medicamentosas sobre a incidência de toxicidades observadas com padrões de medicações comumente utilizadas em crianças com câncer. Segundo Barrett et al.¹⁶, uma das toxicidades mais apresentadas foi a neutropenia grau 3. Diferentemente do estudo anteriormente citado, não houve diferença no padrão das toxicidades relacionado à idade, porém evidenciou-se a relação tempo-dependência nos diferentes perfis de toxicidade. Um terceiro estudo, também não identificou diferença entre faixas etárias e sexo²¹. Estabeleceu-se também, a probabilidade da dose intensidade e da exposição cumulativa estarem correlacionas aos eventos adversos¹⁶.

A literatura atual, estabelece como padrão que 10% das crianças em tratamento oncológico apresentem eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Porém, ressalta-se que, as crianças em tratamento oncológico são especialmente suscetíveis a essas reações adversas devido ao grande número e à natureza dos medicamentos que fazem uso. Enfatiza-se ainda que o estudo dos eventos adversos relacionado ao uso de medicamentos é um desafio em pediatria, pois há poucos estudos na área e a detecção dos mesmos ainda é imprecisa¹⁶. No entanto, a morbidade associada aos eventos adversos e às toxicidades é prevenível em sua maioria¹⁶. As toxicidades associadas à quimioterapia são o maior fator contribuinte de morbidade para pacientes oncológicos pediátricos²¹. O estudo conduzido por Barrett et al.¹⁶ sugere que só será possível a prevenção a partir da elaboração de uma rede de vigilância que identifique marcadores genéticos que estão associados a maior probabilidade de desenvolver reações adversas e toxicidade. Esse fato também é mencionado na pesquisa de Altaf et al.²¹, que afirma que é necessário um maior domínio e conhecimento da farmacogenômica para a realização de ajustes racionais de dose²¹. Sendo assim, crianças que possuem maior risco poderão ser identificadas antes do início do tratamento, possibilitando ajustes terapêuticos individualizados²¹.

Assim como as toxicidades, os eventos adversos relacionados a medicamentos geram um custo muito grande para as instituições, portanto os estudos na área proporcionarão um retorno imediato no investimento nas

pesquisas, favorecendo as instituições e minimizando os riscos que os pacientes estão sujeitos. Sendo assim, ressalta-se a necessidade de desenvolvimento de estudos nessa linha¹⁶.

A ocorrência de mucosite, segundo a revisão realizada por Sasada et al.¹⁵, elenca como fatores de risco para esta toxicidade a idade precoce no diagnóstico da neoplasia, higiene bucal deficiente, focos de infecção bucal, má nutrição, função salivar deficiente e uso de tabaco e/ou álcool. A mucosite decorrente do uso de quimioterápicos antineoplásicos possui duas etiologias, a ação tóxica dos quimioterápicos na mucosa e a mucosite em função da mielossupressão¹⁵. A mucosite está presente no CTCAE, porém ela pode ser avaliada conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que é dividida entre grau zero a grau 4, sendo o último caracterizado pela impossibilidade de alimentação. Apesar de a mucosite caracterizar-se como um problema quando ocorre isoladamente, a ocorrência de mucosite associada à neutropenia faz com que o paciente tenha quatro vezes mais risco de apresentar septicemia quando comparado ao paciente que apresenta neutropenia sem mucosite¹⁵. Portanto, ressalta-se a importância de o paciente pediátrico oncológico realizar uma avaliação odontológica antes do início do tratamento para possibilitar o planejamento quimioterápico, prevenir complicações que eventualmente impossibilitam o seguimento adequado do tratamento¹⁵.

A utilização de quimioterápicos da classe das antracilinas possui evidências científicas bem estabelecidas com o desenvolvimento de cardiotoxicidade^{11,12,19}. A cardiotoxicidade pode ser dividida conforme o período do tratamento que a mesma se apresenta. Divide-se, portanto, a cardiotoxicidade em aguda, subaguda e tardia. A aguda pode ser reversível ou ocasionar um dano cardíaco temporário, causa problemas no ritmo cardíaco, hipotensão e insuficiência cardíaca. Já a cardiotoxicidade subaguda ocorre em aproximadamente 60% pacientes em uso de antracilinas, pode ser letal, ocasiona danos permanentes, como cardiomiopatias e ocorre em até 30 meses após o tratamento. Por fim, a cardiotoxicidade tardia causa danos irreversíveis nos miócitos e insuficiência cardíaca em função da redução do número de miócitos, pode manifestar-se de quatro a 20 anos após o tratamento¹².

O estudo conduzido por Ramajaun et al.¹¹ visava ao estabelecimento do melhor uso ideal de triagem por ecocardiograma para a identificação de fatores de risco associados a anormalidades no exame entre paciente sobreviventes de câncer infantil. Evidenciou-se um risco maior nos pacientes que receberam uma dose de antraciclina igual ou superior a 250 mg/m², bem como paciente com

idade inferior a cinco anos¹¹. Outro estudo, que visava verificar se a infusão contínua de doxorubicina proporciona cardioproteção a longo prazo ou melhora da sobrevida livre de eventos quando comparada a infusão em bolus da droga em paciente com LLA, não constatou nenhuma diferença na infusão contínua. Tendo em vista que há estudos conduzidos com pacientes adultos que evidenciam que o aumento do tempo de infusão da doxorubicina de 48 horas para 96 horas reduz a cardiotoxicidade aguda, desejou-se verificar se o mesmo efeito é percebido em pacientes pediátricos. Porém, não há nenhum ensaio clínico que evidencie que a infusão contínua de antraciclinas previna cardiotoxicidade a longo prazo¹⁹. Evidenciou-se ainda que o uso de doxorubicina está associado à cardiotoxicidade subclínica progressiva, independentemente das doses e doses cumulativas mais baixas. No entanto é possível prevenir que os pacientes expostos a antraciclinas tenham danos cardíacos irreversíveis através do uso de estratégias cardioprotetoras (como o uso de dexrazoxane) e do monitoramento cardíaco sensível antes, durante e após o tratamento com drogas cardiotoxícas¹⁹.

Contudo, ainda não há *guidelines* que determinem o tempo adequado para *follow up* dos pacientes expostos a antraciclinas, existem recomendações em protocolos quimioterápicos, porém as mesmas variam¹¹. No entanto, segundo Ramjaun, pacientes com maior risco de cardiotoxicidade, após 25 anos do tratamento, 50% dos sobreviventes do câncer infantil apresentaram disfunção ventricular. Em contrapartida, os pacientes com baixo risco, ou seja, que receberam doses inferiores a 250 mg/m² e possuíam idade superior a cinco anos no diagnóstico, não desenvolveram alterações cardíacas depois de 10 anos do tratamento¹¹. Os estudos ressaltam a importância do acompanhamento dos pacientes sobreviventes do câncer infantil e enfatizam que o mesmo deve ser realizado em centros especializados de oncologia, devido às peculiaridades destes sobreviventes^{11,19}.

Dos estudos que fizeram parte desta revisão integrativa, quatro dos trezes abordaram as toxicidades de dois quimioterápicos específicos: a vincristina e a asparaginase^{13,17,20,23}. Ambas drogas são essenciais para o tratamento, especialmente para o tratamento das leucemias. A asparaginase especificamente é um dos quimioterápicos que contribui para maiores taxas de cura e sobrevida, porém, o seu uso está correlacionado com dislipidemia, hipersensibilidade, hipertrigliceridemia, pancreatite, hiperamonemia, hepatotoxicidade, trombose e neurotoxicidade²⁰.

No que tange à asparaginase, sabe-se que a mesma pode ser derivada da *Escherichia coli* ou *Erwinia L-asparaginase*. Estão disponíveis no mercado três tipos, duas derivadas da

E. coli e uma da *Erwinia*. Na revisão de literatura realizada por Nobuko e Sluis, toxicidades como hiperglicemia, mielossupressão e hipertrigliceridemia estão associados ao uso concomitante de asparaginase e corticoesteróides. Evidenciou-se também que a hepatotoxicidade é rara, porém fatal e não há *guidelines* pediátricos com recomendações do manejo dessa toxicidade, bem como a avaliação das transaminases hepáticas, bilirrubina e fosfatase alcalina²³. Em relação à trombose, essa toxicidade é mais comum no período de indução²³, não foi encontrada diferença significativa entre o uso de PEGasparaginase ou Erwinia asparaginase na apresentação de trombose e nenhum dos pacientes tinham uma monitorização padrão dos fatores de coagulação²⁰.

A neuropatia periférica como toxicidade da vincristina é conhecida, porém Smith et al.¹⁷ avaliaram ferramentas utilizadas para a identificação e monitorização da neuropatia periférica induzida pelo uso da vincristina e concluíram que, apesar de o CTCAE possuir esta toxicidade, quando utilizado isoladamente ele subestima os sintomas iniciais e progressivos e a gravidade desta toxicidade. Além disso, identificam como confiável e válida a escala *Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine* (TNS-PV) para identificação da neuropatia periférica em pacientes com leucemia. Ressalta-se, por fim, a utilização conjunta de escalas para avaliação de dor para crianças menores de cinco anos, para melhor detecção de neuropatia periférica¹⁷.

Dois artigos desta revisão ressaltam a importância da avaliação multiprofissional, sendo a avaliação nutricional e fonoaudiológica^{14,22}. No que tange à avaliação nutricional, Orgel et al.²² evidenciaram que os pacientes que apresentavam extremos de peso apresentaram maior risco para o desenvolvimento de toxicidades grau 3 e 4 relacionadas ao tratamento. Pacientes com baixo peso apresentaram maior risco de toxicidades pulmonar e hematológicas e infecções fúngicas. Por outro lado, paciente obeso, apresentaram maior toxicidade hepática e pancreática²². O status nutricional foi identificado como um fator associado a maiores recaídas, óbito e desenvolvimento de toxicidades relacionadas ao tratamento. Tanto os pacientes que mantiveram baixo peso ou obesidade durante a fase de indução, bem como os pacientes que mantiveram-se em mais da metade do tratamento de manutenção com baixo peso ou obesidade apresentaram um risco duas vezes maior para recaídas e óbito quando comparados aos pacientes que mantiveram um peso normal durante o tratamento²².

Diversas drogas utilizadas no tratamento oncológico de pacientes pediátricos são ototóxicas, dentre elas os quimioterápicos derivados da platina. A indicação da avaliação audiológica de pacientes oncológicos pediátricos

deve ser realizada antes do início do tratamento ou no máximo 24 horas pós a administração do primeiro quimioterápico. Quanto menor a idade do paciente em tratamento com carboplatina, maior o risco de perda auditiva em função da ototoxicidade¹⁴. O acompanhamento pós tratamento para monitorização audiológica visa identificar a perda auditiva por ototoxicidade. Tendo em vista que a mesma pode surgir em até seis meses após a exposição. Portanto, a avaliação audiológica de paciente pediátricos é essencial para a prevenção, detecção precoce e redução dos efeitos da perda auditiva na qualidade de vida dos mesmos, especialmente no processo de aprendizagem escolar. Contudo, para a prevenção do processo degenerativo do órgão de Corti deve-se realizar o monitoramento auditivo com os aparelhos adequados que possibilitem a identificação das alterações. A pesquisa das emissões otoacústicas é um dos exames de monitoramento audiológico. Estes achados, elucidam a necessidade de instalação de serviços de fonoaudiologia nos centros de tratamento oncológico, visto que no Brasil não existe prática comum de monitoramento auditivo¹⁴.

Em uma revisão bibliográfica realizada com adultos sobreviventes do câncer infantil, evidenciou-se quatro temáticas mais abordadas pelos estudos publicados entre os anos de 2000 a 2007, dentre elas aspectos psicossociais, saúde física e comprometimento físico, segunda neoplasia e fertilidade e reprodução²⁶. Já em um estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos, entre os anos de 1975 a 2011, estimou a prevalência de sobreviventes do câncer infantil e o impacto das morbidades nesta população. Dentre as morbidades estudadas estão os problemas de saúde crônicos, disfunção neurocognitiva, status de saúde e qualidade de vida²⁷. Aproximadamente 70% dos sobreviventes do câncer infantil apresentavam problemas de saúde de grau 1 e 2, leve a moderado e, estimou-se que 32% dos mesmos apresentavam problemas grau 3 e 4, que caracterizam-se de extrema gravidade, incapacitante ou até mesmo ameaçador à vida. Aproximadamente 68% dos sobreviventes de 5 a 14 anos pós diagnóstico apresentaram qualquer condição crônica; a estimativa aumentou para 77% para 15 a 24 anos pós diagnóstico e para 85% de 25 a 36 anos de seguimento²⁷.

Ambos estudos^{26,27} identificaram disfunção cognitiva e prejuízo do desenvolvimento cognitivo como um dos efeitos tardios do tratamento oncológico. O impacto do tratamento oncológico na saúde física e mental através da avaliação da qualidade de vida por instrumentos validados como *Health-Related Quality of Life* (HRQOL) foi avaliado nos dois estudos. Evidenciou-se que o comprometimento da saúde física aumenta desde o diagnóstico é variável conforme e faixa etária. Problemas emocionais foi um dos achados consistentes entre os sobreviventes²⁷. Entre as questões de

saúde mental evidenciou-se maior prevalência de estresse pós-traumático, sintomas depressivos e problemas nos relacionamentos interpessoais²⁶.

Em relação ao status de saúde, na revisão bibliográfica de Telles, a maioria dos sobreviventes relatava como muito boa a saúde geral e 43,6% referiam algum prejuízo em um dos domínios avaliados²⁶. No entanto, o estudo de Phillips, a percepção dos sobreviventes foi pior, 13% relatavam saúde regular ou ruim, 14% possuíam algum prejuízo, 14% possuíam limitações nas atividades, 17% referiam prejuízo na saúde mental, 12% dor e 13% relatavam ter ansiedade ou medo. Os prejuízos na saúde mental e ansiedade mantiveram-se estáveis até os 24 anos de seguimento pós diagnóstico, enquanto o prejuízo funcional aumentou depois de 40 anos pós diagnóstico²⁷. Na revisão de Telles, a ocorrência de uma segunda neoplasia e a fertilidade na vida adulta foram outros dois aspectos analisados. Em relação à segunda neoplasia, verificou-se que o risco pode ser de quatro, oito a onze vezes maior em sobreviventes de câncer infantil quando comparado à população geral. Em um estudo holandês, o risco de uma segunda neoplasia foi maior entre os sobreviventes de tumores sólidos, câncer de tecidos moles, tumores de sistema nervoso central e meningioma. Fatores como ser do sexo feminino com doença de Hodgkin, ter idade entre 10 e 16 anos no primeiro diagnóstico sendo tratado com quimioterapia e radioterapia foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de um segundo câncer. Por fim, o risco de câncer com o avanço da idade é maior²⁶.

Em relação à fertilidade e reprodução, os sobreviventes do câncer infantil demonstram preocupação sobre esse assunto, especialmente sobre a sua capacidade reprodutiva e as chances de transmitir geneticamente problemas de saúde para os filhos²⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, ressalta-se a importância de se estudar continuamente a toxicidade e os efeitos adversos decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos, bem como entender que a cura é essencial, porém o impacto do tratamento na vida dos sobreviventes, também deve ser considerado. Ressalta-se ainda que os cuidados com a saúde dos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico antineoplásico teria diversos benefícios com novas pesquisas e estudos sobre a temática, o que possibilitaria uma melhor qualidade de vida e um acompanhamento adequado dos possíveis efeitos adversos do tratamento.

Através dessa revisão, fica evidente a escassez de estudos, principalmente brasileiros, sobre a toxicidade e os

efeitos adversos do tratamento quimioterápico em crianças e adolescentes. Em contrapartida, há diversos centros especializados nos tratamentos das neoplasias pediátricas que se beneficiariam com estudos que estimulassem a padronização do registro das toxicidades e a notificação das mesmas. A partir deste estudo, foi possível evidenciar alguns fatos e aspectos importantes sobre a temática escolhida, porém há fatores que limitaram a pesquisa, como não incluir estudos mais antigos, artigos e estudos pagos, e não considerar artigos que abordassem outros tratamentos além do quimioterápico antineoplásico.

REFERÊNCIAS

- Ries LAG, Smith MA, Gurney JC, Linet M, Tamra T, Young JL, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
- Instituto Nacional de Câncer. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- Thompson, S. When kids get cancer. RN Magazine. 2003;66(7):29-33.
- Welch, GH, Black, WC. Are deaths within 1 month of cancer-directed surgery attributed to cancer? J Natl Cancer Inst. 2002;94(14):1066-70. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.14.1066>
- Ray-Coquard I, Ghesquière H, Bachelot T, Borg C, Biron P, Sebban C, et al. Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumors and lymphomas. Br J Cancer. 2001;85(6):816-22. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2011>
- Bonassa EMA, Gato MIR. Enfermagem em terapêutica oncológica. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
- Cicogna EC. Crianças e adolescentes com câncer: experiências com a quimioterapia. [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 2009.
- Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2. ed. São Paulo: ANVISA; 2011.
- Instituto Nacional de Câncer. Quimioterapia. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
- Ramjaun A, AlDuhaybi E, Ahmed S, Wang L, Yu E, Nathan PC, et al. Echocardiographic detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: how long is screening required? Pediatr Blood Cancer. 2015;62(12):2197-203. <https://doi.org/10.1002/pbc.25651>
- Atas E, Kesik V. Antracyclin toxicity in a child with primitive neuroectodermal tumor of the chest wall with and brain metastasis. J Canc Res Ther. 2015;11(3):668. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.144644>
- Atas E, Korkmazer N, Artik HA, Babacan O, Kesik V. Raynaud's phenomenon in a child with medulloblastoma as a late effect of chemotherapy. J Can Res Ther. 2015;11(3):666. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.144649>
- Caldas EA, Brito LMO, Caldas PA, Rocha SCM, Filho EDF, Chein MBC. Caracterização audiológica de crianças em tratamento oncológico. Audiol Commun Res. 2015;20(2):104-9. <https://doi.org/10.1590/S2317-64312015000200001492>
- Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer: revisão da literatura. RFO UPF. 2013;18(3):345-50.
- Barrett JS, Patel D, Dombrowsky E, Bajaj G, Skolnik JM. Risk Assessment of Drug Interaction Potential and Concomitant Dosing Pattern on Targeted Toxicities in Pediatric Cancer Patients. AAPS J. 2013;15(3):775-86. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9489-z>
- Lavoie Smith EM, Li L, Hutchinson RJ, Ho R, Burnette WB, Wells E, et al. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Nurs. 2013;36(5):E49-E60. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e318299ad23>
- Sharib JM, Cyrus J, Horvai A, Gray Hazard FK, Neuhaus J, Matthey KK, et al. Predictors of acute chemotherapy-associated toxicity in patients with ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(4):611-6. <https://doi.org/10.1002/pbc.24031>
- Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberger DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Continuous Versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. Pediatrics. 2012;130(6):1003-11. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0727>
- Tong WH, Pieters R, de Groot-Kruseman HA, Hop WCJ, Boos J, Tissing WJE, Van der Sluis IM. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. Haematologica. 2014;99(11):1716-21. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.109413>
- Altaf S, Enders F, Lyden E, Donaldson SS, Rodeberg D, Arndt C. Age-related toxicity in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(8):599-604. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000192>
- Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32(13):1331-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6962>
- Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016;57(4):748-57. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1101098>
- Saad ED, Hoff PM, Carnelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M, et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. Rev Bras Cancerol. 2002;48(1):63-96.
- Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. Rev Assoc Med Bras. 2000;46(3):277-84. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302000003000014>
- Teles SS, Valle ERM. Adulto sobrevivente de câncer infantil: uma revisão bibliográfica. Psicol Estud. 2009;14(2):355-63. <https://doi.org/10.1590/S1413-73722009000200017>
- Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(4):653-63. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1418>