

**ESCOLA DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA LTDA
FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE**

AMANDA FERREIRA MARQUES

**ANÁLISE DOS EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO EM CRIANÇAS APÓS
TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

JOÃO PESSOA

2022

AMANDA FERREIRA MARQUES

**ANÁLISE DOS EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO EM CRIANÇAS APÓS
TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

Artigo científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE, como exigência parcial para obtenção do título de Tecnólogo em Radiologia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dra. Poliane Angelo de Lucena Santos.

JOÃO PESSOA

2021

AMANDA FERREIRA MARQUES

**ANÁLISE DOS EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO EM CRIANÇAS APÓS
TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

Artigo científico apresentado pela aluna Amanda Ferreira Marques, do curso de Tecnologia em Radiologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Poliane Angelo de Lucena Santos
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança)

Prof. Dr. Alex Cristóvão Holanda de Oliveira
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança)

Profª. Dra. Isabella Viviane Batista de Lacerda
(Faculdade de Enfermagem Nova Esperança)

RESUMO

O câncer em geral representa um grupo de doenças em que células se tornam anormais multiplicando-se desordenadamente em qualquer lugar do organismo. Em crianças e adolescentes a incidência do câncer é considerada rara. No entanto, esta ainda é a principal causa de morte por doenças em crianças e adolescentes no Brasil. Atualmente, a radioterapia vem sendo um dos métodos mais utilizados para o processo de cura e palição do câncer, consistindo na aplicação de doses de radiação ionizante. Contudo, a radiação que é utilizada pode causar efeitos adversos tardios após o tratamento, por isso, uma das questões que mais requer atenção são os impactos dos efeitos biológicos que decorrem da radiação na vida do paciente. Quando o assunto são os efeitos causados pela radiação, a quantidade de dose que será aplicada durante o tratamento nos pacientes é a questão de maior importância. O objetivo desta pesquisa foi relatar informações acerca dos possíveis danos causados pela radiação em pessoas que tiveram câncer pediátrico e foram tratados pela radioterapia, avaliando os principais efeitos biológicos apresentados após o tratamento e a qualidade de vida dos sobreviventes. Para a realização do presente estudo, foi utilizado o método de revisão de literatura, comparando estudos realizados ao longo dos anos. Observou-se que os sobreviventes sofreram diversos efeitos tardios, como hipotireoidismo, deficiência de GH (hormônio de crescimento), obesidade, diabetes *mellitus*, disfunção de diversos órgãos, como pulmão, coração, rim e bexiga, além do desenvolvimento de uma segunda neoplasia. Embora não possamos afirmar que todos esses efeitos foram causados apenas pela radiação ionizante, fica claro que a radioterapia é um fator que influencia diretamente tanto no surgimento desses efeitos, quanto na qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Pediatria. Radioterapia.

ABSTRACT

Cancer in general represents a group of diseases in which cells become abnormal and multiply disorderly anywhere in the body. In children and adolescents the incidence of cancer is considered rare. However, it is still the leading cause of death from disease in children and adolescents in Brazil. Currently, radiotherapy has been one of the most used methods for the process of cure and palliation of cancer, consisting in the application of doses of ionizing radiation. However, the radiation that is used can cause late adverse effects after treatment, so one of the issues that most requires attention are the impacts of the biological effects that result from radiation in the patient's life. When it comes to the effects caused by radiation, the amount of dose that will be applied during treatment to patients is the most important issue. The objective of this research was to report information about the possible damage caused by radiation in people who had pediatric cancer and were treated by radiotherapy, evaluating the main biological effects presented after treatment and the quality of life of survivors. To carry out this present study, the literature review method was used, comparing studies carried out over the years. It was observed that the survivors suffered several late effects, such as hypothyroidism, GH (growth hormone) deficiency, obesity, diabetes mellitus, dysfunction of several organs, such as lung, heart, kidney and bladder, and the development of a second neoplasm. Although we cannot state that all these effects were caused by ionizing radiation alone, it is clear that radiotherapy is a factor that directly influences both the onset of these effects and the quality of life of patients.

KEYWORDS: Cancer. Pediatrics. Radiotherapy.

INTRODUÇÃO

O câncer representa um grupo de doenças em que células tornam-se anormais proliferando-se desordenadamente em qualquer lugar do organismo, podendo invadir outros tecidos. A este fenômeno dá-se o nome de neoplasia maligna ou tumor maligno. No caso do câncer pediátrico os tecidos de sustentação (tecido conjuntivo, adiposo, cartilaginoso e ósseo) e o sistema sanguíneo são comumente os mais afetados por serem de natureza embrionária, em contrapartida, estes apresentam melhores respostas aos tratamentos.¹

A incidência do câncer é considerada rara em crianças e adolescentes. No entanto, esta ainda é a principal causa de morte por doenças no Brasil (8% do total) em crianças e adolescentes com faixa etária de 1 a 18 anos. Sendo a incidência de tumores em pacientes com faixa etária entre 0 e 4 mais comum do que em outras idades.¹

Em 2020 foi estimado o aparecimento de 8.460 novos casos de câncer pediátrico no Brasil. Os casos mais predominantes na infância são os de leucemia, doença que atinge os glóbulos brancos, as malignidades do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas. Por outro lado, a taxa de sobrevivência de crianças tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas devido aos avanços contínuos nas técnicas de tratamento que são realizadas por meio de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.^{2,3}

Atualmente, a radioterapia (RT) é um dos métodos mais utilizados para o processo de cura do câncer. O tratamento consiste na aplicação de doses de radiação ionizante (fracionadas ou únicas) no tecido tumoral, no qual é possível matar células tumorais e com isso retardar ou impedir o crescimento e multiplicação das células. Hoje cerca de 80% dos casos de câncer podem ser curados quando diagnosticados precocemente.⁴

Contudo, a radiação que é utilizada no tratamento pode danificar não só as células tumorais como também células saudáveis. Quando ocorre a irradiação do tecido tumoral o tecido normal também é afetado e por esse motivo efeitos como hipotireoidismo, deficiência do hormônio do crescimento (GH) e obesidade podem surgir. Dessa forma, os tratamentos terapêuticos voltados para o câncer têm, atualmente, como objetivo a redução das sequelas que podem se apresentar ao longo do tempo.^{3,4}

As crianças são biologicamente mais sensíveis à radiação devido ao tecido ainda em desenvolvimento, o que as torna mais suscetíveis à manifestação de efeitos tardios após o tratamento decorrente da radiação recebida. Sendo assim, o tratamento do câncer pediátrico com o uso da RT deve ser analisado levando em consideração as vantagens e desvantagens.³

Ao longo dos anos estão sendo avaliados os efeitos dessas exposições, que podem se manifestar a curto e longo prazo. Na radiologia uma das questões que mais requer atenção são os impactos dos efeitos biológicos que decorrem da radiação. A quantidade de dose que será aplicada nos pacientes é a questão de maior importância, quando o assunto são os efeitos causados por ela.⁴

Portanto, sabendo que as possíveis sequelas do tratamento podem interferir na qualidade de vida dos pacientes, o presente trabalho apresenta alguns efeitos biológicos que podem surgir tardiamente em crianças tratadas com RT, tendo como objetivo relatar informações acerca dos possíveis danos causados pela radiação, avaliando os principais efeitos biológicos apresentados após o tratamento radioterápico em crianças e avaliar a qualidade de vida dos sobreviventes.

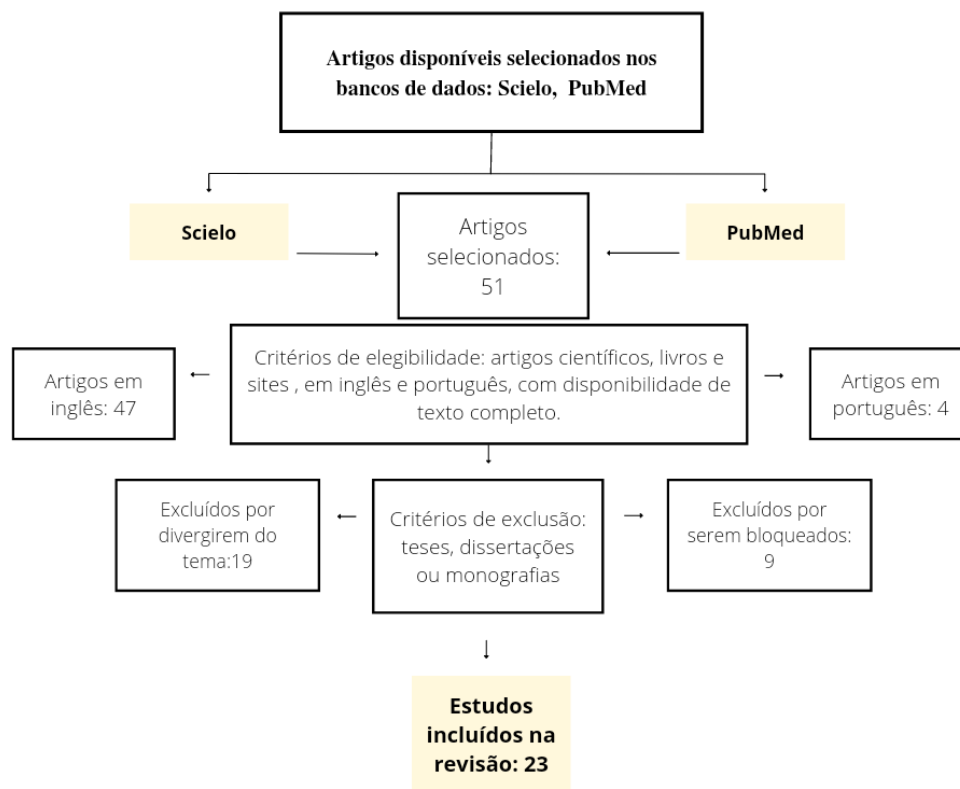
MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste presente estudo foi utilizado o método de revisão integrativa sistemática, em que ocorreu uma pesquisa bibliográfica com a coleta de dados, na qual foi feita uma busca de artigos e informações referentes ao tema escolhido. A pesquisa dos materiais de referência deu-se início em outubro de 2021 e perdurou até junho de 2022. Teve como base de dados artigos disponíveis em plataformas *online* (SciELO e PubMed), e nas plataformas governamentais (INCA e Ministério da Saúde). Foram selecionados 51 artigos que tiveram como base de dados estudos de coorte conforme apresentado na Figura 1.

Para a realização do levantamento de trabalhos científicos foram utilizados os seguintes descritores: “Câncer pediátrico”, “Radioterapia pediátrica”, “efeitos da radioterapia”, “Radiotherapy”, “Pediatric Radiotherapy”, “Late Effects” e “Late Effects of Radiation”.

Os seguintes critérios de elegibilidade utilizados foram: artigos científicos, livros e sites governamentais, nos idiomas inglês e português, com disponibilidade de texto completo presentes em bancos de dados, já os de exclusão foram teses, dissertações ou monografias.

FIGURA 1: Fluxograma dos Artigos.



Fonte: Autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 51 artigos avaliados 23 deles estavam dentro dos objetivos em que, com base em análises realizadas por meio dos dados encontrados, foi visto que alguns efeitos tardios foram relatados por pacientes tratados com RT durante a infância ou adolescência, tais como: obesidade, complicações pulmonares e cardíacas, anormalidades na função da tireoide, diabetes *mellitus* (DM) e o desenvolvimento de novas neoplasias.

Alguns estudos de coorte foram criados com o intuito de acompanhar pacientes sobreviventes de câncer infantil durante a fase adulta, entre eles o *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), que se trata de uma coorte retrospectiva com pacientes diagnosticados entre 1970 e 1986 nos Estados Unidos e no Canadá. Em virtude dos avanços no tratamento de crianças com câncer, entre 1987 e 1999 foi criado um segundo grupo de pacientes. Na Tabela 1 são apresentados alguns dados referentes aos pacientes que participaram desta análise.

TABELA 1: Dados demográficos dos participantes da coorte *Childhood Cancer Survivor Study*.

Características		Coorte inicial (1970 a 1986): 14.361	Expansão da coorte (1987 a 1999): 11.304
Sexo	Feminino	6647 (46,3%)	5293 (46,6%)
	Masculino	7714 (53,7%)	6011 (53,4%)
Idade no diagnóstico do câncer	0-4 anos	5751 (40,0%)	4438 (45,1%)
	5-9 anos	3204 (22,3%)	2581 (25,0%)
	10-14 anos	2915 (20,3%)	2530 (18,1%)
	15-20 anos	2491 (17,3%)	1753 (11,8%)
Diagnóstico primário	Leucemias	4830 (33,6%)	3042 (46%)
	Malignidades do SNC	1873 (13%)	2616 (17%)
	Linfoma de Hodgkin	1927 (13,4%)	1180 (7,7%)
	Linfoma não Hodgkin	1082 (7,5%)	1034 (6,7%)
	Tumores renais	1258 (8,8%)	1018 (6,6%)
	Neuroblastoma	955 (6,6%)	993 (6,5%)
	Sarcoma de partes moles	1246 (8,7%)	510 (3,3%)
	Sarcoma de Ewing	405 (2,8%)	335 (2,2%)
	Osteossarcoma	733 (5,1%)	524 (3,4%)
	Outras malignidades ósseas	52 (0,4%)	51 (0,3%)
Tratamento	Quimioterapia + RT + Cirurgia	5046 (35,1%)	3327 (23,7%)
	Quimioterapia + RT	1677 (11,7%)	656 (8,4%)
	RT + Cirurgia	1504 (10,5%)	504 (3,3%)
	Apenas RT	42 (0,3%)	26 (0,2%)

Fonte: [Treatment Exposure Tables \(stjude.org\)](http://stjude.org)

Conforme apresentado na tabela acima, os diagnósticos de tumores mais comuns em crianças e adolescentes são de leucemia, as malignidades do SNC e os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Na maioria dos casos de tumores pediátricos, a RT é associada a outras modalidades de tratamento, 57,6% dos pacientes utilizaram RT entre 1979 e 1986, como consequência do constante avanço em pesquisas voltadas para os impactos da radiação ionizante, esse número caiu para 35,7% entre 1987 e 1999. Apenas 5% dos pacientes foram tratados unicamente com RT.

Os sobreviventes estão mais propensos ao risco de desenvolverem uma ampla série de problemas de saúde graves. Entre eles, distúrbios do sistema endócrino. As endocrinopatias comumente associadas ao tratamento por RT são hipotireoidismo, obesidade, DM e deficiência de GH. É importante destacar que mesmo entre os pacientes tratados com

exposições não de alto risco, os danos na tireoide foram mais frequentes do que o grupo de comparação.⁵

Em estudo realizado em 2012, na França e no Reino Unido, por meio de uma coorte retrospectiva com 2.520 sobreviventes de câncer infantil, diagnosticados entre 1985 e 1995, foi observada uma relação dose-resposta entre a irradiação na cauda do pâncreas, onde estão localizadas as células produtoras de insulina, e o risco subsequente de DM por exposições de 20 a 29 Gy. Semelhantemente, Nimwegen et al.⁷(2014), observaram um risco maior de DM para 2.264 sobreviventes de linfoma de Hodgkin tratados na Holanda com ≥ 36 Gy nos linfonodos para-aórticos e baço.^{6,7}

No CCSS foi visto que pacientes portadores de neuroblastoma, tumor de Wilms ou linfoma de Hodgkin, que foram tratados com irradiação abdominal estavam mais sujeitos a desenvolverem DM do que o grupo de comparação. Em contrapartida, os sobreviventes desses tipos de câncer que não foram tratados com irradiação abdominal tinham menor tendência a ter diabetes. Aqueles tratados com irradiação craniana foram 1,8 vezes mais predispostos ao aparecimento da DM do que o grupo de comparação.^{5,8}

Em análise realizada no ano de 2014, com pacientes sobreviventes de câncer infantil diagnosticados antes dos 20 anos entre 1940 e 2008 na Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia, a DM foi diagnosticada em 496 participantes. Foi relatado que os riscos de ocorrência para DM aumentaram significativamente após tumor de Wilms, leucemia, neoplasias do sistema nervoso central (SNC), neoplasias de células germinativas, tumores ósseos malignos e linfoma de Hodgkin.⁹

Além da DM, a obesidade também foi outro efeito endócrino associado ao tratamento da radioterapia. O estudo do CCSS relatou que em pacientes sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda (LLA), a obesidade foi identificada como um dos potenciais efeitos do tratamento com radiação. Foi avaliado o índice de massa corporal (IMC) de 1.765 adultos que tiveram LLA durante a infância. O risco de obesidade foi maior (IMC $\geq 30,0$) em pacientes que receberam doses de radiação craniana mais altas (20-24 Gy), enquanto para os que receberam radiação craniana <20 Gy não foi associado a nenhum risco.¹⁰

De acordo com Chow et al.¹¹ (2007), em estudo realizado por meio de um estudo longitudinal com crianças de 2 a 20 anos diagnosticados com LLA, dentre 165 pacientes participantes, 17,0% estavam acima do peso e 21,2% eram obesos. O fator de risco mais citado para a obesidade tem sido a radioterapia craniana.¹¹

No entanto Robien et al.¹² (2008), avaliaram a ingestão alimentar e estilo de vida de sobreviventes de LLA pediátrica. Foi visto que além do risco aumentado de obesidade e

doenças cardiovasculares para pacientes que receberam radioterapia craniana, há uma baixa aceitação ao regime alimentar indicado e um estilo de vida relativamente sedentário. Foi visto que os sobreviventes apresentaram baixo consumo de fibras e alto consumo de açúcar de adição, sódio e carne.^{12,13}

A preocupação familiar com a perda de peso durante o tratamento, a prevenção de atividade física devido à redução da massa muscular e o medo são alguns dos fatores que afetam e dificultam o estilo de vida saudável ao término do tratamento do câncer.¹⁴

A obesidade tem sido um dos efeitos tardios associado ao tratamento por radiação ionizante, especialmente em sobreviventes de LLA. A principal hipótese dada para a associação entre o desenvolvimento da obesidade e a RT é a possibilidade de que ocorra lesão nos centros hipotalâmicos de controle de saciedade. Outro fator ligado ao ganho de peso excessivo é uma alteração da leptina, que é um hormônio responsável por controlar o apetite, reduzir a ingestão de alimentos e regular o gasto energético, mantendo o peso corporal.¹⁵

Quanto ao hipotireoidismo, Armstrong et al.¹⁰ (2010) relataram um maior risco de ocorrência nos primeiros cinco anos após a exposição, mas também pode ocorrer tardiamente, depois de 20 anos posteriores ao tratamento. A incidência dessa condição foi relatada em vários grupos de adultos tratados com irradiação cervical. Em um estudo da CCSS com 1.791 sobreviventes de linfoma de Hodgkin (LH), 34% apresentaram pelo menos uma disfunção da tireoide. A possível ocorrência de hipotireoidismo foi analisada em 12.015 pessoas, dentre estes 1.193 casos de hipotireoidismo foram relatados.^{10,16}

Outro estudo de Pollock e Cohen¹⁷ (2021) demonstrou que a deficiência de GH é a disfunção pituitária mais comum em sobreviventes de câncer infantil que receberam radioterapia. O eixo GH pode ser considerado um dos mais radiosensíveis do eixo hipotálamo-hipofisário, o risco cresce com o aumento da dose total. A Tabela 2 descreve o risco de anormalidade do GH levando em consideração a dose de radiação e o tipo de malignidade.¹⁷

TABELA 2: Anormalidade do Hormônio de Crescimento (GH)

Malignidade primária	Dose	Anormalidade do GH
Tumores cerebrais não hipofisários	30-50 Gy	Dependente do planejamento, idade, tempo de seguimento e diagnóstico
	> 37,5 Gy	87% em 2,5 anos com deficiência GH
	<37,5 Gy	33% em 2,5 anos com deficiência GH

Tumores hipofisários ou região supraselar	24-56 Gy	Comumente deficiência GH na apresentação devido à localização do tumor
Adenoma hipofisário	35-45 Gy	Deficiência de GH universal dentro de 5 anos
Glioma supraselar/glioma quiasmático-hipotalâmico óptico	45-55 Gy	Quase todos dentro de 2-3 anos
Craniofaringioma	54 Gy	Em 92% dos casos após o tratamento (cirurgia +/- radiação pós-operatória)

Fonte: Pollock¹⁷, 2021

Couto-Silva et al.¹⁸ (2005), revelaram dados da literatura correlacionando doses de radiação com deficiência de GH, a qual ocorreu em 56% dos pacientes submetidos a 24 Gy e em 100% dos irradiados com doses superiores a 45 Gy. Swerdlow et al. (2019), afirmam que a maior parte dos pacientes com tumores cerebrais são geralmente tratados com doses de 40 a 50 Gy. Foi relatado que nos pacientes que receberam radioterapia cranioespinhal houve um maior risco de deficiência do GH.^{18,19}

Presume-se que a reação de crescimento ao tratamento com reposição do GH em sobreviventes de câncer pediátrico pode estar associada à dose de RT no hipotálamo. Além disso, em crianças que recebem RT craniana o início da puberdade costuma ser mais precoce, e a progressividade costuma ser mais rápida em comparação com crianças sem histórico de RT. Em geral, a incidência cumulativa para todos os distúrbios da tireoide está diretamente ligada ao aumento da idade.^{5,20}

Além disso, algumas complicações cardíacas e pulmonares foram citadas como possíveis efeitos da RT. Nos primeiros estudos da coorte CCSS com sobreviventes do tumor de Wilms, foi relatado que a exposição à radiação torácica está significativamente associada a efeitos como: tosse crônica, pneumonia recorrente, fibrose pulmonar e uso de oxigênio suplementar. Também foi visto que a exposição à radiação na área cardíaca pode estar relacionada à insuficiência cardíaca, arritmias, lesão pericárdica, fibrose miocárdica, anormalidades valvulares e doença arterial coronariana prematura. Altas doses de radiação cardíaca (≥ 35 Gy) e hipertensão foram associadas à doença cardíaca valvar e arritmias.²¹

De acordo com Bates et al.²² (2019), a incidência cumulativa de doenças cardíacas 30 anos após o diagnóstico de câncer foi de 4,8% para os pacientes tratados com RT. Tanto a RT de dose baixa a moderada para um grande volume da área cardíaca, quanto a de alta dose para um pequeno volume do coração estão correlacionadas a um risco consideravelmente elevado de doença cardíaca.²²

Além da radiação ionizante, o uso de alguns quimioterápicos também foi associado a um maior risco de doença cardíaca. Todavia é importante ressaltar que diferentemente de décadas passadas, atualmente existem técnicas como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), que reduzem de forma significativa a dose em volumes saudáveis.²²

No CCSS, três pacientes que tiveram um diagnóstico primário de doença de Hodgkin aos 20 anos de idade foram posteriormente diagnosticados com adenocarcinoma maligno subsequente do pulmão. Todos esses três pacientes receberam irradiação com doses de 39 Gy, 40 Gy e 37 Gy no tórax. Esses sobreviventes foram diagnosticados com malignidades subsequentes aos 44 anos, 43 anos e 34 anos, respectivamente.²³

O tratamento com radioterapia em pacientes pediátricos foi relacionado a um maior risco do surgimento de qualquer neoplasia maligna subsequente do SNC e especificamente para gliomas subsequentes e meningiomas. No relatório do CCSS, entre 6.068 mulheres elegíveis, 95 mulheres tiveram casos de câncer de mama após radioterapia torácica.¹⁰

Em análise realizada, Meadows et al.²⁴ (2009), para verificar a incidência cumulativa de câncer de mama feminino, foi visto que a incidência cumulativa na idade de 40 anos foi maior (12,9%) para sobreviventes de linfoma de Hodgkin (LH) tratadas com radioterapia. Porém observou-se que o histórico familiar de câncer de mama também é um fator de risco. Para neoplasias subsequentes do SNC, a exposição à radiação foi associada ao aumento do risco de glioma subsequente e meningioma.²⁴

Moskowitz et al.²⁵ (2014), concluíram que para mulheres tratadas de um câncer infantil com doses de radiação mais baixas em grandes volumes de tecido mamário o risco de câncer de mama é maior, justificando assim a consideração de iniciar o acompanhamento e vigilância do câncer de mama em uma idade ainda jovem. Descobriu-se que os sobreviventes de câncer infantil tratados com irradiação na área torácica têm um risco de desenvolver câncer de mama, muito maior do que as mulheres na população geral.²⁵

Dos mais de 14.000 pacientes que fizeram parte da coorte inicial do CCSS, 730 participantes relataram neoplasias malignas secundárias. Além disso, 1.007 casos de câncer de pele não melanoma e 66 casos de meningioma foram também diagnosticados. Em geral, sobreviventes do sexo feminino estavam em maior risco do que os sobreviventes do sexo masculino para a ocorrência de SMN.²⁴

Em pesquisa realizada no ano de 2018, na Alemanha, também foi apontado que a incidência de segundas malignidades é mais comum em mulheres do que em homens. Outro fator associado ao surgimento de novas neoplasias foi o câncer sistêmico como malignidade

inicial. Entre 47.650 sobreviventes de câncer infantil, 1.262 casos de segundas neoplasias foram relatados, a incidência cumulativa foi de 5,4% aos 25 anos e 8,3% aos 35 anos.²⁶

Um estudo de caso-controle realizado em 2006, que teve como base uma coorte nórdica de câncer infantil em que os pacientes com menos de 20 anos de idade no primeiro diagnóstico foram tratados com RT e quimioterapia, mostrou que a radioterapia foi o fator de risco mais importante para o desenvolvimento posterior de segunda neoplasia maligna. Foi relatado que a quimioterapia sem radioterapia não aumentou o risco de desenvolver um segundo tumor sólido maligno. Isso se aplica em todos os agentes quimioterápicos e também quando as doses (abaixo ou acima do valor médio) foram levadas em consideração. Em contrapartida, a radioterapia sem a quimioterapia apresentou um risco relativo de 2,3 (IC 95% 1,4 – 3,7) e esse risco aumentou para 4,3 (IC 95% 2,6 – 7,0) quando a radioterapia foi usada concomitante à quimioterapia ou em sequência.²⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disto, podemos concluir que apesar de não se poder afirmar que todos esses efeitos foram causados apenas pela radiação ionizante, pois vários aspectos contribuem para o surgimento de efeitos adversos, fica claro que a RT é um fator de influência direta. Mesmo com tecnologias em constante evolução e os diversos estudos que possibilitaram os avanços terapêuticos, os efeitos após a irradiação ainda são relatados em larga escala. Uma grande quantidade de sobreviventes tratados com radiação ionizante apresentou algum efeito tardio. Quando comparados estes com indivíduos que não passaram pelo tratamento com RT, se mostraram mais predispostos ao aparecimento de alguma patologia ao longo da vida. Isso resultou em mais visitas a clínicas e hospitais e maior uso de medicamentos, resultando em uma piora na qualidade de vida dos mesmos. Contudo, como resultado das melhorias nos tratamentos e o surgimento de novas tecnologias, as taxas de sobrevivência têm aumentado e os efeitos têm diminuído nas últimas décadas. Por isso, é de extrema importância o acompanhamento de pacientes após o tratamento com radioterapia, mesmo em sobreviventes que foram expostos a pequenas doses, para oferecer uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer. Câncer infantojuvenil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>> Acesso em: 04 de out. de 2021.
2. Brasil, Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer. Estimativa 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 06 de out. de 2021.
3. Steinmeier T, Schleithoff SS, Timmermann B. Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology. *Clinical oncology Royal College of Radiologists*. 2019 Mar; vol. 31-3: 142-150. doi: 10.1016/j.clon.2018.12.005.
4. Coura CF, Modesto PC. Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review. *Einstein (São Paulo)*. 2016; v.14(1): 71-76. doi:10.1590/S1679-45082015RW3102. Acesso em: 4 de Out. de 2021.
5. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016; v.34(27):3240-3247. doi:10.1200/JCO.2016.66.6545
6. De Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1002-10. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70323-6.
7. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Raemaekers JM, Kremer LC, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Oct ;32(29):3257-63. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4379.
8. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a

report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1381-1388. doi:10.1001/archinternmed.2009.209

9. Holmqvist AS, Olsen JH, Andersen KK, de Fine Licht S, Hjorth L, Garwicz S, et al. ALiCCS study group. Adult life after childhood cancer in Scandinavia: diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. *Eur J Cancer.* 2014 Apr;50(6):1169-75. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.014.

10. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010;174(6):840-850. doi:10.1667/RR1903.1

11. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2007 Nov; 110(10):2313-20. doi: 10.1002/cncr.23050.

12. Robien K, Ness KK, Klesges LM, Baker KS, Gurney JG. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):815-822. doi:10.1097/MPH.0b013e31817e4ad9

13. Berdan CA, Tangney CC, Scala C, Stolley M. Childhood cancer survivors and adherence to the American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity. *J Cancer Surviv.* 2014 Dec;8(4):671-9. doi: 10.1007/s11764-014-0376-0.

14. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Clark K, et al. Diet, physical activity, and body composition changes during the first year of treatment for childhood acute leukemia and lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35:437-43. doi:10.1097/MPH.0b013e318279cd3e.

15. Kuperman H, Battistin C, Moreira AC, Cornacchioni AL, Odone Filho V, Setian N, Damiani D. Avaliação dos principais efeitos endócrinos tardios em crianças e adolescentes sobreviventes ao tratamento de neoplasias malignas [Evaluation of the main late endocrine effects in children and adolescents after treatment of malignancies]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Dec;54(9):819-25. doi: 10.1590/s0004-27302010000900008.

16. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2018;190(2):117-132. doi:10.1667/RR14888.1
17. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 22;12:745932. doi: 10.3389/fendo.2021.745932.
18. Couto-Silva AC, Brauner R, Adan LF. Sequelas endócrinas da radioterapia no tratamento do câncer na infância e adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(5):825-32.
19. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):658-664. doi:10.1210/jc.2018-01133
20. Rose SR, Carlsson M, Grimberg A, Aydin F, Albanese A, Hokken-Koelega ACS, Camacho-Hubner C. Response to GH Treatment After Radiation Therapy Depends on Location of Irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):e3730–41. doi: 10.1210/clinem/dgaa478.
21. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Ehrhardt MJ, Yasui Y, Duprez D, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2020 Jan 15;368:l6794. doi: 10.1136/bmj.l6794.
22. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, et al. Therapy-Related Cardiac Risk in Childhood Cancer Survivors: An Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study. 2019 mai 1;37(13):1090-1101. doi: 10.1200/JCO.18.01764.
23. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2002 Dec 1;95(11):2431-41. doi: 10.1002/cncr.10978.

24. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* . 2009;27(14):2356-2362. doi:10.1200/JCO.2008.21.1920
25. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014 jul;32(21):2217-23. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4601.
26. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jun ;115(23):385-392. doi: 10.3238/arztebl.2018.0385.
27. Svahn-Tapper G, Garwicz S, Anderson H, Shamsaldin A, De Vathaire F, Olsen JH, et al. Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2006;45(4):438-48. doi: 10.1080/02841860600658633.