

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANNEMERI LIVINALLI

**Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer
na infância e adolescência: estudo caso-controle**

Acrônimo: SUCCA

(survivors cancer childhood adolescent)

Sorocaba/SP

2015

Annemeri Livinalli

**EFEITOS ADVERSOS TARDIOS EM SOBREVIVENTES
DO CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

Sorocaba/SP

2015

Ficha Catalográfica

L762e Livinalli, Annemeri
Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e
adolescência : estudo caso-controle / Annemeri Livinalli. -- Sorocaba,
SP, 2015.
68 f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2015.

1. Câncer. 2. Farmacoepidemiologia. 3. Efeitos colaterais. I.
Lopes, Luciane Cruz, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Annemeri Livinalli

**EFEITOS ADVERSOS TARDIOS EM SOBREVIVENTES
DO CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade de Sorocaba.

Aprovada em: 16 /06 / 2015

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____

Prof^a Dr^a Luciane Cruz Lopes

Universidade de Sorocaba

Ass.: _____

Prof. Dr José Barreto Campello Carvalheira

Universidade de Campinas

Ass.: _____

Profa.Dra Cristiane de Cassia Bergamaschi Motta

Universidade de Sorocaba

AGRADECIMENTOS

A Dra Eliana Carla Benites, idealizadora do ambulatório VER e grande incentivadora para realização dessa pesquisa com os sobreviventes atendidos na instituição.

À Prof^a Dr^a Luciane Cruz Lopes pela confiança, amizade, parceria, compreensão e conhecimento transmitido, por contribuir significativamente nessa etapa profissional.

Ao Prof. Dr Marcus Tolentino Silva pela contribuição valorosa na análise estatística.

A todos da equipe do GRENDAACC que direta ou indiretamente contribuíram na construção das informações aqui apresentadas.

RESUMO

[Antecedentes]: Crianças e adolescentes sobreviventes de câncer apresentam efeitos adversos tardios ou complicações relacionados ao tratamento. O crescimento desta população graças à evolução dos tratamentos também aumenta o percentual de indivíduos sobreviventes e vulneráveis a sequelas após o término da terapia empregada. O monitoramento sistemático desses sobreviventes é importante para promover a detecção precoce das complicações e permitir a implementação de intervenções que possam minimizar as comorbidades. **[Objetivo]:** Identificar e caracterizar os efeitos adversos tardios em sobreviventes de câncer na infância e adolescência submetidos a terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia) e determinar os fatores preditivos associados a eles. **[Método]:** Trata-se de estudo caso-controle, uni-institucional, realizado no ambulatório do Grupo em Defesa da Criança com Câncer – GRENDACC - Jundiaí/ SP, em pacientes submetidos a tratamento do câncer no período de 1995 a 2012 . Os casos foram definidos como sendo aqueles em que foi detectado o efeito adverso tardio na consulta ou nos resultados de exames solicitados. Controles foram pacientes consecutivos que aderiram ao seguimento anual no ambulatório VER, recrutados pelo mesmo método da mesma população onde se identificou os casos. Todos os possíveis efeitos adversos tardios identificados foram classificados em diferentes graus conforme o sistema de graduação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0. Considerou-se sobreviventes de câncer, pacientes que finalizaram a terapia antineoplásica há pelo menos dois anos, sem recidiva da doença. Utilizou-se como medida de associação o *Odds Ratio* (OR) ajustado por sexo e idade no início do seguimento por regressão logística. **[Resultados]:** De 111 participantes potencialmente elegíveis, 62 sobreviventes atenderam os critérios de inclusão, sendo 17 (27,4%) deles com alterações em exames que podem representar efeito tardio adverso. Destes casos, oito (47%) apresentaram efeito adverso tardio sobre o sistema endocrinometabólico, sete (41,2%) no sistema cardiovascular, cinco (29,4%) no sistema musculoesquelético, um (5,9%) nos sistemas auditivo e renal, respectivamente. A gravidade desses efeitos adversos tardios variou entre o grau 1 e grau 2. Na análise estatística, a razão de prevalências para os fatores preditivos testados (sexo, idade, etnia e terapia empregada) não foi significativa. **[Conclusão]:** Nessa amostra, foram identificados e caracterizados efeitos adversos tardios nos

sobreviventes do câncer. A frequência e gravidade desses efeitos adversos não demonstraram diferenças entre os tratamentos empregados e nenhum fator preditivo esteve associado ao risco de aparecimento de tais efeitos.

Palavras-chave: Efeitos adversos tardios. Câncer. Sobreviventes.
Farmacoepidemiologia

ABSTRACT

[Background]: Children and adolescent cancer survivors are prone to late effects or complications related to their cancer treatment. As treatments continue to improve, the proportion of children surviving their cancer continues to grow. Having in place a program to systematically monitor these survivors is important to facilitate early detection of these late complications. This would allow for implementing interventions that could potentially minimize the morbidity associated with these late effects.

[Purpose]: To identify and characterize adverse late effects experienced by survivors of childhood or adolescent cancer according with the treatment (chemotherapy/Radiation therapy) they received. The study also aims to identify risk factors for development of specific late effects. **[Methods]:** This is a single institution case-control study centered in the Group in Defense of Children with Cancer -

Jundiaí/ SP, in patients diagnosed between 1995 and 2012. Adverse events (Cases) were defined according to the Children's Oncology Group. The controls were consecutive patients who joined the ambulatory long term follow up clinic using the same method to include case. All late-effects identified were classified for severity according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE). Cancer survivors were defined as those children and adolescents who were at least two years out from completion of therapy without recurrent disease. Odds Ratios (OR) calculated as measures of association were obtained through logistic regression and were adjusted for sex, and age at diagnosis. **[Results]:** Of

111 potentially eligible participants, 62 survivors met the inclusion criteria, 17 (27.4%) of cases had changes in tests that may represent an adverse late effect. Of these cases, eight (47%) had late adverse effect on the endocrine and metabolic system, seven (41.2%) in the cardiovascular system, five (29.4%) in the musculoskeletal system, one (5.9%) in auditory and renal systems respectively. Change in two systems was observed in four (23.5%) participants. The severity of these late adverse effects ranged from grade 1 to grade 2 according to CTCAE 4.0. The prevalence ratio for the tested predictive factors and therapies employed was not significant. **[Conclusion]:** There were no variations in the frequency and severity of late adverse effects identified. With this relatively small sample, a relationship between predictive factors and treatments received could not be demonstrated.

Key words: Late effects.Cancer. Survivors. Pharmacoepidemiology

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC – anatomical therapeutic chemical
AVC – acidente vascular cerebral
BDMO – baixa densidade mineral óssea
CCSS - Childhood Cancer Survivor Study
CEP – comitê de ética em pesquisa
COG – Children Oncology Group
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX – ciclofosfamida
dB - decibéis
dL – decilitro
DP – desvio padrão
EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FSH – hormônio folículo estimulante
Gy - gray
GRENDACC – Grupo em Defesa da Criança com Câncer
ICT – irradiação corporal total
ISDC – International Society for Clinical Densitometry
IV – intravenoso
KHz – quilo-hertz
LH – hormônio luteinizante
LTFU – Long-term Follow-up
LSN – limite superior normal
MG – miligrama
M² – metro quadrado
Mm Hg – milímetro de mercúrio
OR- odds ratio
QT - quimioterapia
RT – radioterapia
RTOG - Radiation Therapy Oncology Group
RX – raio X
SNC – sistema nervoso central
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TCG – tumor de células germinativas

T4 – tiroxina livre

TSH – hormônio estimulante de tireoide

UNISO – Universidade de Sorocaba

VER – Vivendo a Esperança do Recomeço

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas dos sobreviventes	34
Tabela 2 - Características clínicas dos sobreviventes quanto ao diagnóstico primário	35
Tabela 3 - Características do tratamento.....	36
Tabela 4 - Efeitos adversos tardios e gravidade segundo CTCAE V4.0.....	38
Tabela 5 - Fatores preditivos para ocorrência dos efeitos adversos tardios ...	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de composição da amostra.....	33
Figura 2 - Distribuição dos sistemas fisiológicos com algum tipo de efeito adverso tardio.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Taxas de sobrevida global em 5 anos para os tipos mais comuns de câncer na infância e adolescência (0-19 anos) nos EUA– período 2004-2010....	19
Quadro 2 - Potenciais efeitos adversos tardios relacionados às intervenções terapêuticas para o câncer na infância e adolescência.....	22
Quadro 3 -Classificação da densitometria óssea conforme recomendação da International Society for Clinical Densitometry	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Câncer na infância e adolescência	18
2.2 Efeitos adversos tardios do tratamento do câncer na infância e adolescência	19
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Delineamento	27
4.2 Contexto e recrutamento da população	27
4.3 Critérios de elegibilidade	28
4.4 Identificação de casos e controles	29
4.5 Protocolo de atendimento	29
4.6 Classificação da gravidade dos efeitos adversos tardios	30
4.7 Análise estatística	32
4.8 Aspectos éticos e conflitos de interesse	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Dados demográficos e história pregressa da doença	34
5.2 História pregressa do tratamento do câncer	36
5.3 Efeitos adversos tardios	37
6 DISCUSSÃO	41
6.1 Principais achados	41
6.2 Relação com estudos prévios	41
6.3 Limitações e pontos fortes	44
7 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A – Equipe	51
APÊNDICE B – Especialidades e exames solicitados por sistema fisiológico conforme Long-term Follow-up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and Young adult cancers	52
APÊNDICE C – Resumo do tratamento	53
APÊNDICE D - Graduação dos efeitos adversos tardios identificados no estudo	55
ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	57
ANEXO B – Autorização para uso de dados	58

ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido menores de 18 anos	60
ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido maiores de 18 anos	63
ANEXO E – Termo de declaração de conflitos de interesse da mestrandia	66
ANEXO F – Termo de declaração de conflitos de interesse da orientadora	68

1 INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil é considerado raro quando comparado com a incidência dos tumores que acometem a população adulta, correspondendo entre 2% e 3% de todos os tumores malignos (HAHN;GANZ, 2011). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) havia uma estimativa de 11.530 novos casos de câncer em crianças e adolescentes no Brasil previstos para 2012 (BRASIL, 2014).

Nos Estados Unidos há mais de 300.000 sobreviventes do câncer na infância (PHILLIPS et al., 2015; SEEHUSEN;BAIRD;BODE, 2010). Segundo Robison et al. (2005) aproximadamente 1 em cada 640 americanos com idade entre 20 e 39 anos é um sobrevivente do câncer na infância. Em longo prazo, o número de adultos sobreviventes continuará a aumentar e cerca de 75% desses sobreviventes terão algum problema de saúde crônico resultante do tratamento a que foram submetidos, enquanto 40% terão uma condição de saúde grave, incapacitante, de risco para a vida ou morte causada por uma condição crônica que resultou do tratamento do câncer (DICKERMAN, 2007).

Robison et al. (2005, p.2558) consideram que os sobreviventes do câncer estão em tenra idade e por essa razão, há um potencial de longevidade, de modo que atrasar as consequências do tratamento pode ter um impacto maior em suas vidas e sobre a sociedade em geral, do que as complicações agudas dos tratamentos citotóxicos experimentado por eles.

Existem vários conceitos envolvendo pacientes sobreviventes de câncer (**AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013**). No texto publicado por Meadows (2003, p.117), define-se sobrevivente do câncer na infância “aquele que sobreviveu por pelo menos cinco anos desde a última evidência da doença e está há pelo menos dois anos sem tratamento”.

O tratamento de cada tipo de câncer segue diretriz específica e pode-se empregar, desde técnicas cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia, isoladas ou em conjunto. A radioterapia é o método de tratamento local ou loco-regional do câncer que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano. A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos denominados genericamente de “quimioterápicos” (sejam eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos ou alvoterápicos) (BRASIL, 2008).

O dano causado pela quimioterapia e radioterapia aos órgãos do sistema pode ser assintomático por muitos anos. Para se entender completamente os riscos à saúde, incorrido pelo tratamento do câncer na infância, é importante avaliar três resultados em longo prazo: condição de saúde, mortalidade e morbidade. Em longo prazo os sobreviventes do câncer na infância estão mais suscetíveis a problemas de saúde e morte mais precoce do que adultos que não tiveram câncer na infância (OEFFINGER et al., 2006).

O Children Oncology Group define os efeitos adversos tardios como sendo “complicações relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos que persistem ou surgem após o término do tratamento do câncer” (Children’s Oncology Group, 2008)

No estudo de Oeffinger et al. (2006) verificou-se que o risco para doenças crônicas como doença cardiovascular, disfunção renal, problemas musculoesqueléticos graves, endocrinopatias e segunda neoplasia em adultos que tiveram câncer na infância foi oito vezes superior comparado a de seus irmãos que não haviam recebido tratamento de câncer. Os autores apontam que o acompanhamento regular desses sobreviventes, com detecção precoce e tratamento dos efeitos adversos tardios, combinado com educação sobre mudança de atitudes que representam risco, teria impacto sobre a qualidade de vida e a saúde em longo prazo (OEFFINGER et al., 2000).

No Brasil, a revisão da literatura a respeito desse tema revelou oito publicações incluindo população brasileira de sobreviventes de câncer na infância. Seis desses trabalhos avaliaram efeitos adversos relacionados somente ao sistema endócrino (BONATO;SEVERINO;ELNECAVE, 2008; PAPADIA et al., 2007; ROSSONI et al., 2010; SIVIERO-MIACHON et al., 2011; SIVIERO-MIACHON;SPINOLA-CASTRO;GUERRA-JUNIOR, 2008; 2009), um avaliou a sobrevivência de uma forma mais abrangente (RIGON et al., 2003; SHIMODA et al., 2008), um avaliou a prevalência de amenorreia (ROSSONI et al., 2010), e um avaliou a gravidade e caracterizou o tipo de evento nessa população (RIGON et al., 2003).

Monitorar os sobreviventes é parte importante do cuidado integral da saúde (OEFFINGER et al., 2006). Estudos que possam produzir dados de seguimento em longo prazo, de populações de elevado risco são essenciais para a construção de evidência de recomendação. A identificação da gravidade dos problemas de saúde nessa população pode contribuir para a elaboração de intervenções mais precoces e

alertar os profissionais da atenção primária quanto à problemática, visando à introdução de atendimentos diferenciados nesse grupo, assim como treinamentos específicos, tanto dos profissionais especializados em pediatria quanto dos que atendem a população adulta.

Despertar a atenção dos médicos oncologistas que fazem o seguimento desses pacientes a respeito da importância de um atendimento sistematizado e diferenciado também representa crédito nesse tema, uma vez que, é muito comum tais profissionais focarem o atendimento somente na remissão do câncer e manutenção da cura.

Considerando-se os aspectos abordados, este estudo se propõe a caracterizar e graduar os efeitos adversos tardios identificados e relacionados ao tratamento de câncer em sobreviventes do câncer na infância e adolescência, assim como, determinar fatores preditivos, em ambulatório do Grupo em Defesa da Criança com Câncer (GRENDACC) localizado em Jundiaí-SP.

Os dados obtidos nesse estudo representam oportunidade preliminar de verificar os resultados de uma população tratada e em acompanhamento em país em desenvolvimento, visto que a maioria dos estudos é realizada com pacientes da América do norte e Europa.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A compreensão do impacto dos avanços no tratamento do câncer na infância e adolescência resultando em um número cada vez maior de adultos sobreviventes sujeitos a efeitos adversos tardios norteou a referência teórica. Procurou-se explorar, sob uma visão geral, os principais efeitos adversos tardios já identificados nas pesquisas realizadas até o momento, abordando a prevalência, morbidade e mortalidade.

2.1. Câncer na infância e na adolescência

O câncer na criança e no adolescente (de 0 a 19 anos) corresponde entre 1% e 3% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Na estimativa de casos novos de câncer nessa faixa etária no Brasil calculou-se 11.530 casos em 2012. A população jovem (abaixo dos 19 anos) representa cerca de 33% da população brasileira na projeção populacional estimada para o ano de 2012 (BRASIL, 2014).

Nas últimas décadas houve uma grande melhora no tratamento do câncer, de modo que mais crianças e adolescentes estão sobrevivendo à doença, resultando em um aumento na prevalência de sobreviventes em risco de desenvolver uma variedade de doenças em longo prazo, decorrentes do câncer e do seu tratamento (YEAZEL et al., 2004).

A sobrevida global em cinco anos aumentou de 30% na década de 1960 para 70% na década de 1990. As taxas de sobrevivência em longo prazo variam de acordo com o tumor diagnosticado e frequentemente conforme as características demográficas (tais como, idade, sexo e raça) e as características do tumor (localização e extensão da doença, morfologia e alterações genéticas) (ROBISON et al., 2005). No Quadro 1 é possível ver a taxa de sobrevida global em 5 anos no período de 2004-2010 para os tipos de câncer mais comuns na infância.

Quadro 1 - Taxas de sobrevivência global em 5 anos para os tipos mais comuns de câncer na infância e adolescência (0-19 anos) nos EUA– período 2004-2010.

Tipo de câncer	Taxa (%)
Leucemia linfóide aguda	89
Leucemia mielóide aguda	64
Tumores no sistema nervoso central e cérebro	72
Tumor de Wilms	90
Linfoma de Hodgkin	97
Linfoma não Hodgkin	88
Rabdomiossarcoma	68
Neuroblastoma	79
Retinoblastoma	97
Osteossarcoma	71
Sarcoma de Ewing	75

Fonte: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov>>. Acesso em: 09 março. 2015.

2.2. Efeitos adversos tardios do tratamento do câncer na infância e adolescência

De acordo com os estudos já realizados, ao longo do tempo os sobreviventes apresentam riscos de desenvolver resultados adversos, incluindo morte precoce, neoplasias secundárias, disfunção em diferentes órgãos (ex: cardíaco, gonadal), redução no crescimento e desenvolvimento, diminuição da fertilidade, prejuízo da função intelectual, dificuldades em obter emprego e convênio ou seguro de saúde, e de um modo geral, a qualidade de vida é reduzida (KENNEY et al., 2010; ROBISON et al., 2005).

Dois em cada três sobreviventes do câncer na infância desenvolverão pelo menos uma complicação tardia relacionada ao tratamento, e em um a cada quatro casos a complicação será grave ou representará risco à vida (Children's Oncology Group 2009).

No Quadro 2 é possível visualizar resumidamente os potenciais efeitos tardios para determinadas exposições terapêuticas (Children's Oncology Group 2009).

Entre 10.397 participantes do Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) com idade média 26.6 anos estimou-se que 73,4% desenvolveriam pelo menos um problema de saúde crônico até os 40 anos de idade e mais de 40% experimentariam

um problema crônico grave que represente risco à vida ou se tornará fatal (HUDSON, 2008).

O estudo de Oeffinger et al. (2000) incluiu 96 participantes, dos quais 66 (69%) apresentavam um total de 115 efeitos adversos tardios ao tratamento (32 participantes tinham apenas um efeito tardio e 34 tinham dois ou mais). Os resultados de outro estudo publicado pelos mesmos autores em que avaliaram uma amostra de 10.397 adultos sobreviventes do câncer na infância e adolescência e a incidência acumulada de condição crônica de saúde foi de 66,8%, 25 anos após o diagnóstico (OEFFINGER et al., 2006).

Alguns efeitos adversos tardios podem ser identificados precocemente e resolvido sem consequências. Outros podem persistir ou serem desenvolvidos na vida adulta de forma crônica ou interferir na progressão de outras doenças (YEAZEL et al., 2004). Por esse motivo, considera-se necessário o acompanhamento dos sobreviventes do câncer infantil em longo prazo e as pesquisas devem se concentrar na identificação e caracterização das populações em alto risco, de modo a desenvolver recomendações baseadas em evidências para esse grupo de indivíduos (GEENEN et al., 2007).

Para entender completamente os riscos para a saúde desencadeados pelo tratamento do câncer na infância e adolescência, é importante avaliar três tipos de desfechos em longo prazo: condições de saúde, mortalidade e morbidade. Segundo Oeffinger et al. (2000) os dois primeiros têm sido relativamente bem caracterizados, entretanto poucos estudos têm avaliado a morbidade que se segue após o tratamento do câncer na infância informando a prevalência dos efeitos tardios ou condições crônicas que estariam possivelmente associadas ao tratamento.

Alguns medicamentos utilizados no tratamento do câncer (por exemplo cisplatina, carboplatina, ifosfamida, metotrexato) estão associados a danos aos rins e/ou aumento da pressão sanguínea. A nefrotoxicidade associada à quimioterapia pode manifestar-se como insuficiência renal aguda irreversível, progredir lentamente para insuficiência renal crônica ou como defeitos específicos na função celular dos túbulos renais. Tais lesões renais podem se manifestar através de hipertensão, proteinúria e diferentes graus de insuficiência renal (JONES et al., 2008).

A radioterapia também tem sido associada a um fator de risco para diferentes efeitos adversos tardios, conforme o local e dose em que é realizado o procedimento. Em um estudo de coorte de crianças avaliadas cinco anos após

receberem radioterapia abdominal para o tratamento do tumor de Wilms, 7% tinham hipertensão (JONES et al., 2008).

Sklar et al. (2000) analisaram uma população de 1791 pacientes que receberam tratamento para doença de Hodgkin (1414 receberam radioterapia com ou sem quimioterapia). Entre os participantes, 611 (34%) tinham diagnóstico de pelo menos uma alteração na tireoide; 91 sujeitos foram diagnosticados com 2 alterações e 3 sobreviventes tinham 3 problemas na tireoide. A alteração na tireoide mais frequente foi o hipotireoidismo (SKLAR et al., 2000).

Lesões cardíacas também são efeitos adversos tardios observados nos sobreviventes do câncer na infância e adolescência. De acordo com Paulides (2006 apud DICKERMAN, 2007, p.556) o risco de insuficiência cardíaca congestiva após o tratamento com antraciclina é de 0% a 16% e cardiomiopatia subclínica é de 0% a 57%.

A mortalidade por doença cardiovascular é 7 vezes maior em adultos sobreviventes do câncer na infância e os fatores de risco associados incluem radioterapia no mediastino, tratamento com antraciclina (dose acumulada > 300 mg/m²), e pouca idade (muito jovem) no momento do tratamento (KOPP et al., 2012).

A lesão pulmonar, outro efeito adverso tardio identificado em estudos observacionais, pode ser causada por radioterapia no tórax, é dose e fração dependente (DICKERMAN, 2007). O *Childhood Cancer Survivor Study* comparou dados de auto relato de 12.000 sobreviventes com seus irmãos, e os resultados demonstraram que sobreviventes tratados com radioterapia no tórax tinham risco aumentado em 5 vezes de desenvolvimento anormal da parede torácica (HUANG et al., 2011).

O estudo caso controle de 9.261 sobreviventes do câncer que responderam a questionários relacionados à ocorrência de osteonecrose demonstraram que nesse grupo, 52 participantes tinham osteonecrose confirmada (72% no quadril, 24% no ombro, 21% no joelho, 31% em outros locais) e 60% tinham em mais de uma articulação. Em 24 (44%) sobreviventes, a osteonecrose ocorreu no local previamente irradiado. Ao se comparar com os irmãos, os sobreviventes tinham 5,6 vezes mais probabilidade de ter osteonecrose (KADAN-LOTTICK et al., 2008).

Quadro 2 - Potenciais efeitos adversos tardios relacionados às intervenções terapêuticas para o câncer na infância e adolescência

Órgãos e sistemas	Exposição terapêutica			Potencial efeito tardio
	Quimioterapia	Radioterapia	Cirurgia	
Tegumentar	-----	Todos os campos	-----	Nevo displásico, câncer de pele
Ocular	Bussulfano corticosteroides	Crânio, orbital/olhos, ICT	neurocirurgia	Catarata, retinopatia, paralisia do nervo ocular
Auditivo	Cisplatina Carboplatina (somente em doses mieloablativas)	≥ 30Gy: crânio, ouvido/temporal, nasofaringea	-----	Perda auditiva neurossensorial; perda auditiva condutiva (somente RT); disfunção na trompa de eustáquio (RT somente)
Dentário	Qualquer quimioterapia antes do desenvolvimento da dentição secundária	Campos na cabeça e pescoço que incluam a cavidade oral ou glândulas salivares	-----	Mau desenvolvimento dentário; doença periodontal; cáries; osteoradionecrose (doses RT ≥ 40Gy)
Cardiovascular	Agentes antracíclicos	Tórax; abdômen superior	-----	Cardiomiopatia; insuficiência cardíaca congestiva; disfunção ventricular esquerda subclínica; somente RT: doença valvular, doença aterosclerótica cardíaca, infarto do miocárdio, pericardite, fibrose pericardial
Pulmonar	Bleomicina, bussulfano, carmustina, lomustina	Tórax; ICT	Ressecção pulmonar; lobectomia	Fibrose pulmonar; pneumonite intersticial; doença pulmonar restritiva/obstrutiva; disfunção pulmonar
Mamas	-----	Tórax; ICT	-----	Hipoplasia do tecido mamário; câncer de mama (dose de RT ≥ 20Gy)
Gastrintestinal	-----	Abdômen, pélvis (doses ≥ 30Gy)	Laparotomia; cirurgia pélvica/coluna	Enterocolite crônica, restrições no trato gastrintestinal; obstruções/adesões; incontinência fecal; câncer de cólon (RT somente. Doses ≥30Gy)
Hepático	antimetabólitos	Abdômen (doses ≥30Gy)	-----	Disfunção hepática; doença veno oclusiva; fibrose hepática; cirrose; colelitíase
Renal	Cisplatina Carboplatina Ifosfamida Metotrexato	Abdômen (incluindo rins)	Nefrectomia	Toxicidade glomerular; disfunção tubular; insuficiência renal; hipertensão

Bexiga	Ciclofosfamida Ifosfamida	Pélvis (incluindo bexiga); coluna lombo-sacral	Cirurgia na coluna; cistectomia	Cistite hemorrágica; fibrose na bexiga; incontinência urinária; bexiga neurogênica; câncer de bexiga (CTX, RT)
Reprodutor/sexual masculino	Agentes alquilantes	Eixo Hipotalâmico-pituitário; testicular; pélvis; ICT	Cirurgia na coluna/pélvica orquiectomia	Atraso na puberdade; hipogonadismo; infertilidade; disfunção erétil/ejaculatória
Reprodutor/sexual feminino	Agentes alquilantes	Eixo Hipotalâmico-pituitário; pélvis; ovário; coluna lombo-sacral; ICT	ooforectomia	Atraso na puberdade; menopausa prematura; infertilidade; insuficiência vascular uterina (RT somente); fibrose vaginal/estenose (RT somente)
Endócrino/metabólico	-----	Eixo Hipotalâmico-pituitário; pescoço (tireoide)	Tiroidectomia	Deficiência no hormônio do crescimento; puberdade precoce; hipotireoidismo; nódulos/câncer na tireoide; doses de RT $\geq 40\text{Gy}$: hiperprolactinemia, insuficiência adrenal central, deficiência de gonadotropina, hipertireoidismo
Musculoesquelético	Corticosteroides Metotrexato	Todos os campos	-----	Crescimento desigual/reduzido; função/mobilidade reduzida; hipoplasia, fibrose; fratura induzida por RT (doses $\geq 40\text{Gy}$); escoliose/cifose; neoplasia secundária (maligna ou benigna)
	-----	-----	Amputação; preservação do membro	Crescimento desigual/reduzido; função/mobilidade reduzida
Neurocognitivo	Metotrexato (intratecal ou doses IV $\geq 1000\text{ mg/m}^2$) Citarabina (IV doses $\geq 1000\text{ mg/m}^2$)	Crânio; ouvido/infratemporal ICT	Neurocirurgia	Déficit neurocognitivo(função executiva, atenção, memória, velocidade no processamento, integração visual motora; déficit de aprendizagem; QI diminuído
Sistema nervoso central	Metotrexato Citarabina (intratecal ou doses IV $\geq 1000\text{ mg/m}^2$)	Doses $\geq 18\text{Gy}$ nos campos: crânio, orbital/olhos,ouvido/ infratemporal, nasofaringe	Neurocirurgia	Leucoencefalopatia (espasticidade, ataxia, disartria, disfagia, hemiparesia,convulsão [quimioterapia e RT]); déficit motor e sensorial;complicações cerebrovasculares (AVC, Moya Moya, oclusão cerebral,vasculopatia [RT e cirurgia]), tumor cerebral (qualquer dose de RT)

Sistema nervoso periférico	Alcaloides da vinca Cisplatina Carboplatina	-----	Cirurgia vertebral	Neuropatia periférica sensorial ou motora
Imunológico	-----	Abdômen, quadrante superior esquerdo, baço (doses $\geq 40\text{Gy}$)	Esplenectomia	Infecção potencialmente fatal relacionada a asplenia funcional ou anatômica
Psicossocial	Qualquer uma	Qualquer campo	Qualquer tipo	Afastamento social; problemas educacionais; depressão; ansiedade; estresse pós traumático

Fonte: adaptado de American Academy of Pediatrics section on hematology/oncology Children's Oncology Group (Children's Oncology Group 2009)

ICT – irradiação corporal total / Gy – gray (unidade do sistema internacional de dose absorvida em forma de energia)

RT – radioterapia / CTX – ciclofosfamida / IV - intravenoso/ AVC – acidente vascular cerebral

Em coorte retrospectiva que incluiu 1.607 adultos jovens sobreviventes de câncer no cérebro na infância, 30% haviam recebido quimioterapia adjuvante e a porcentagem de pacientes relatando dificuldade visual variou de 3% com catarata a 17% com visão dupla (PACKER et al., 2003). A perda auditiva foi relatada por 12% dos pacientes. Problemas de coordenação motora ou de controle motor foram relatados em 49% e 26% respectivamente, sendo que 4,6% dos problemas motores apareceram tardiamente (PACKER et al., 2003).

Os efeitos adversos tardios decorrentes do tratamento do câncer são frequentes e graves, porém podem ser modificados se diagnosticados precocemente. Por essa razão o cuidado focado na detecção é primordial para reduzir a morbidade, mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos sobreviventes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Identificar e caracterizar os efeitos adversos tardios em sobreviventes de câncer na infância e adolescência submetidos a terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia) e determinar os fatores preditivos associados a eles.

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar a razão de frequência e gravidade dos efeitos adversos tardios.

Identificar os fatores preditivos para os efeitos adversos tardios.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Trata-se de estudo caso-controle cuja população fonte incluiu sobreviventes que receberam tratamento do câncer na infância e adolescência no GRENDACC/Jundiaí-SP.

4.2 Contexto e recrutamento da população

O estudo foi desenvolvido no ambulatório “Vivendo a Esperança do Recomeço” (VER), em funcionamento no GRENDACC (Grupo em Defesa da Criança com Câncer), na cidade de Jundiaí, SP, Brasil. O GRENDACC é uma entidade civil filantrópica sem fins lucrativos que atende pacientes na faixa etária de 0 a 18 anos e 11 meses com diagnóstico de câncer e doenças hematológicas, cardiológicas, nefrológicas e neurológicas, encaminhados das nove cidades da região (Jundiaí, Campo Limpo Paulista, Várzea Paulista, Jarinu, Louveira, Itupeva, Morungaba, Itatiba, Cabreúva). Aos pacientes com câncer é oferecido o tratamento quimioterápico ambulatorial.

O ambulatório VER é específico para atendimento dos sobreviventes do tratamento do câncer. Iniciou suas atividades em 2010, considerando as recomendações do *Children's Oncology Group*. O acesso ao ambulatório é dado aos sobreviventes que tenham terminado o tratamento do câncer há no mínimo 2 anos e estejam em remissão da doença.

Em 2010, quando o ambulatório começou a funcionar, para recrutar os sobreviventes, a partir dos registros do sistema da unidade da pesquisa gerou-se uma lista de indivíduos que recebeu tratamento no período de 1995 (inauguração da instituição) a 2010. Os mesmos foram contatados por telefone para participar do seguimento.

Concomitantemente ao recrutamento telefônico, alguns indivíduos foram também encaminhados pelo médico oncologista do GRENDACC conforme completavam dois anos do término do tratamento.

Os indivíduos atendidos nesse ambulatório retornam anualmente para seguimento. As informações geradas a partir dos atendimentos foram utilizadas para identificar os participantes do estudo. .

O *Children's Oncology Group* define os efeitos adversos tardios como sendo “complicações relacionadas ao tratamento ou efeitos adversos que persistem ou surgem após o término do tratamento do câncer” (CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP, 2008).

4.3 Critérios de elegibilidade

Considerou-se população elegível para esse estudo todos os pacientes sobreviventes do câncer que foram submetidos à terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia) no período de julho de 1995 a dezembro de 2011 (término do tratamento), atendidos no ambulatório VER a partir de outubro de 2010 a dezembro de 2014.

Os sobreviventes de câncer na infância incluídos nesse estudo foram aqueles:

- ✓ Com diagnóstico e tratamento de leucemia, tumores do sistema nervoso central, linfomas, neuroblastoma, sarcomas, câncer no rim, tumor de células germinativas ou câncer ósseo;
- ✓ Com idade ao diagnóstico inferior a 18 anos;
- ✓ Com pelo menos dois anos do término do tratamento do câncer, em remissão da doença primária;
- ✓ Que foram submetidos ao tratamento radioterápico e/ou quimioterapia;
- ✓ Que realizaram os exames solicitados pela equipe multiprofissional e retornaram em consulta para avaliação.

Foram excluídos:

- ✓ Pacientes com câncer submetido apenas à intervenção cirúrgica, que não receberam tratamento com quimioterápicos ou radioterapia;
- ✓ Pacientes cuja informação do tratamento realizado em outra instituição que não o GRENACC, era insuficiente para o seguimento;
- ✓ Aqueles que não retornaram ao ambulatório VER;
- ✓ Aqueles que retornaram sem resultado de densitometria e/ou ecocardiograma e/ou avaliação de função pulmonar;

- ✓ Os sujeitos que não concordaram ou não estavam aptos em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4 Identificação de casos e controles

Casos de efeitos adversos tardios, nesse estudo, foram definidos conforme *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers* (LTFU) do *Children's Oncology Group* (COG). Os controles, recrutados pelo mesmo método da mesma população onde se identificou os casos, foram pacientes consecutivos que aderiram ao seguimento anual no ambulatório VER e não apresentaram efeitos adversos tardios.

4.5 Protocolo de atendimento

A consulta com uma das médicas oncologistas da equipe (apêndice A) do estudo tinha como base as diretrizes desenvolvidas pelo *Children's Oncology Group* (COG) para acompanhamento de sobreviventes do câncer na infância e adolescência intitulada *Long-Term Follow-up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and Young adult cancers* (LTFU) (Children's Oncology Group, 2008). As recomendações que constam nas diretrizes dão suporte para o rastreamento de indivíduos assintomáticos.

A médica explicava ao sobrevivente os possíveis efeitos adversos tardios que poderia desenvolver, efetuava o exame clínico focando nos locais ou sistemas que poderiam ter sofrido danos pelo tratamento, podendo nesse momento já identificar alguns desses efeitos. Na sequência, solicitava os exames radiológico, laboratorial e/ou outros e encaminhava o participante sobrevivente para os especialistas (apêndice B). Finalizava o atendimento orientando quanto à adoção de estilos de vida saudáveis que poderiam colaborar para minimizar a gravidade do efeito adverso tardio ou retardar seu aparecimento. Após realização dos exames e consultas solicitados, o sobrevivente era orientado a retornar ao ambulatório para reavaliação e identificação das alterações nos exames.

A partir de um formulário específico (apêndice C) os seguintes dados foram coletados: sociodemográficos; tipo de câncer, idade ao diagnóstico; estadiamento; recidiva; segunda neoplasia; medicamentos utilizados: via de administração, início e término do tratamento; radioterapia: dose e local, início e término da radioterapia;

transplante de medula óssea: tipo, regime de condicionamento e se houve doença enxerto contra o hospedeiro; cirurgia: tipo, local e data da realização.

As informações foram obtidas do prontuário eletrônico ou impresso do paciente.

4.6 Classificação da gravidade dos efeitos adversos tardios

Todos os efeitos adversos tardios identificados foram classificados em diferentes graus conforme o sistema de graduação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0 (CTCAE v 4.0) desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Esse instrumento diferencia a gravidade do evento em graus que variam de 1 a 5 conforme a descrição clínica para cada evento (grau 1 – leve; grau 2 – moderado; grau 3 – grave; grau 4 – risco de morte; grau 5 – morte) (apêndice D).

Para avaliar a gravidade das alterações no exame de densitometria óssea não foi utilizada a graduação do CTCAE V4.0 pois esta classifica somente os graus de osteoporose e utiliza T-score (não recomendado para menores de 20 anos). Assim, considerou-se Z-score na interpretação conforme recomendação da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), apropriado para crianças e adolescentes. Os termos “osteopenia” e “osteoporose¹” não foram utilizados nessa pesquisa, adotou-se o termo “baixa densidade mineral óssea” conforme recomendação da ISCD para crianças e adolescentes. As informações utilizadas para avaliar a gravidade das alterações na densitometria óssea encontram-se no Quadro 3 (WASILEWSKI-MASKER et al., 2008).

¹ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o termo “osteoporose” só é aplicável a

Quadro 3 -Classificação da densitometria óssea conforme recomendação da International Society for Clinical Densitometry

Adultos (>20 anos, homens: < 50 anos, mulheres: antes da menopausa)	Z-score
Osteoporose¹	< -2.5
Abaixo dos valores esperados para a idade	< -2.0 ou menor
Valores dentro do esperado para a idade	> -2.0
Crianças e adolescentes (≤20 anos)	Z-score
Osteoporose (não avaliar somente os critérios densitométricos)	uma ou mais fraturas por compressão vertebral. Na ausência de fratura por compressão vertebral, considerar: I.história de fratura clinicamente significativa ² II. DMO Z-score ≤ -2.0
Baixa densidade mineral óssea	≤ -2.0
Normal	> -2.0

Fonte: Official Pediatric Positions of the International Society for Clinical Densitometry. Skeletal Health Assessment in Children from Infancy to Adolescence

1. Osteoporose não pode ser diagnosticada em homens com idade inferior a 50 anos com base somente na densitometria óssea. Os critérios de classificação OMS são aplicáveis a mulheres na pós menopausa.
2. Uma ou mais das seguintes situações: I. duas ou mais fraturas de osso longo até 10 anos de idade; II. Três ou mais fraturas de osso longo em qualquer idade até 19 anos de idade. DMO=densidade mineral óssea

4.7 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão, ou mediana incluindo valores mínimo e máximo conforme o caso. Para variáveis binárias utilizaram-se proporções.

As variáveis foram caracterizadas e estratificadas conforme a presença de efeito tardio (casos) e ausência de efeitos tardios (controles). Nessa caracterização, se calculou proporções de variáveis nominais e média/desvio-padrão de variáveis contínuas. Buscando identificar características associadas aos efeitos tardios do tratamento, usou-se como medida de associação o *Odds Ratio* (OR) em análise bivariada. O OR de cada variável foi ajustado por sexo e idade no início do seguimento por regressão logística. Utilizou-se o nível de significância de $p < 0,05$. Para os resultados estatisticamente significativos, procedeu-se análise de sensibilidade por 50 repetições da regressão logística com amostras aleatórias do banco de dados (bootstrap). Todos os cálculos foram executados no pacote estatístico STATA, versão 11.2.

4.8 Aspectos éticos e conflitos de interesse

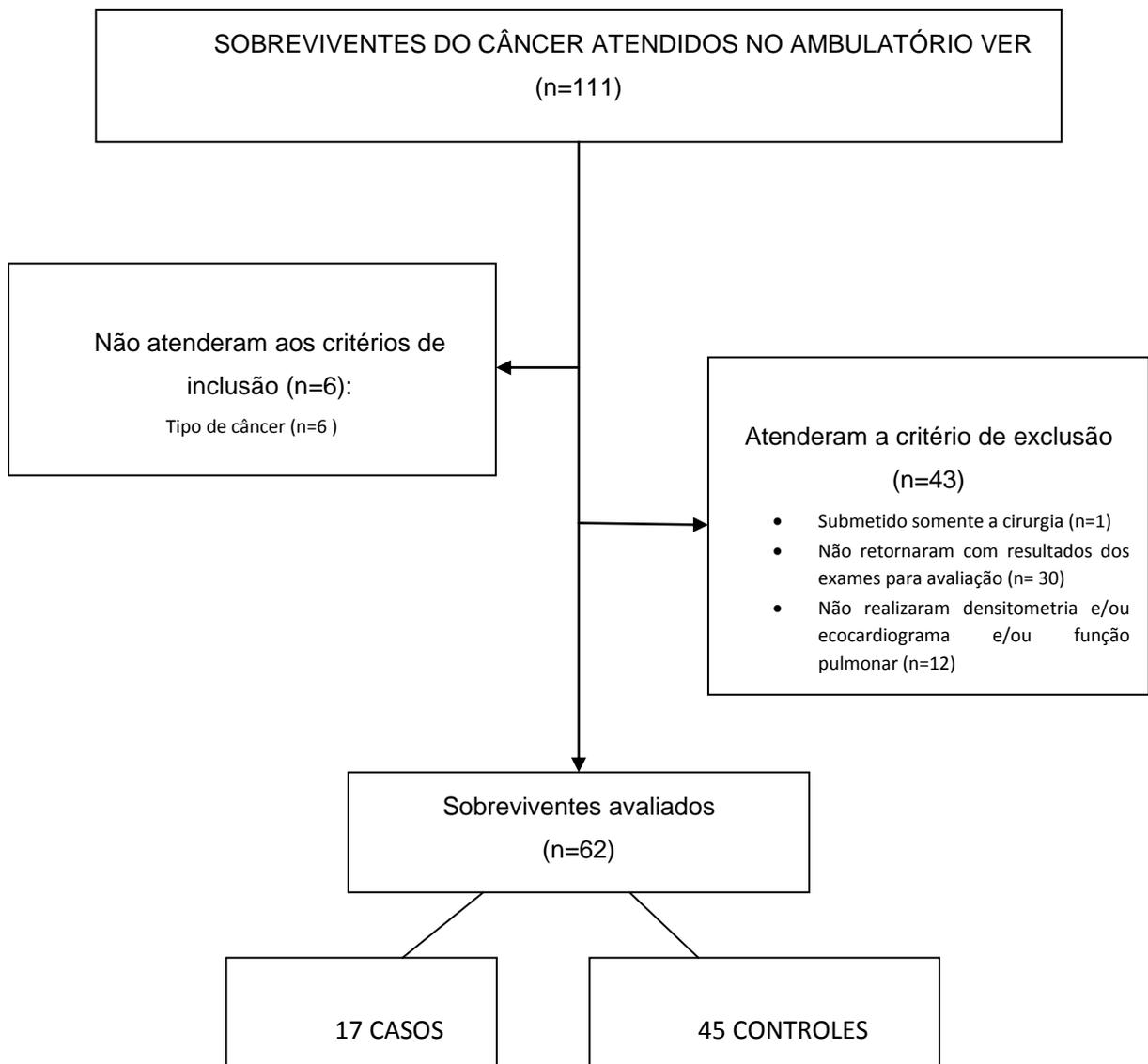
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Sorocaba- UNISO sob o número 466147 (Anexo A). Os pacientes e seus pais (ou responsáveis) foram informados sobre a realização do estudo e seus objetivos, além de serem orientados quanto aos seus procedimentos. Para a inclusão foi solicitada permissão para a participação por meio das assinaturas do TCLE (Anexos B e C).

Nenhum dos membros desse protocolo clínico (pesquisadora principal e colaboradores) recebeu apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora (Anexo D e E).

5 RESULTADOS

No período de outubro de 2010 a dezembro de 2014 foram admitidos no ambulatório VER 111 indivíduos que receberam tratamento para o câncer, e atendiam aos critérios de elegibilidade. Foram excluídos do estudo 43 indivíduos devido a não realização dos exames solicitados (n=21), por ter sido submetido somente a procedimento cirúrgico (n=1) ou por não terem retornado em atendimento médico com os resultados dos exames (n=30). A casuística do estudo foi constituída de 62 sobreviventes (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de composição da amostra



5.1 Dados demográficos e história pregressa da doença

Foram analisados 62 sobreviventes com idade média ao diagnóstico de 7,14 anos \pm 4,8. Identificamos 29 (46,8%) participantes do sexo feminino e 40 (83,3%) caucasianos. O tempo em que haviam terminado o tratamento variou de 3 a 17 anos.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas dos sobreviventes

Características	CASOS N=17(%)	CONTROLE N=45(%)	Total N = 62(%)
Sexo			
Feminino	8	21	29(46,8)
Masculino	9	24	33(53,2)
Etnia*			
Caucasiano	9	31	40(83,3)
Negro	3	4	7(14,6)
Asiático	1	0	1(2,1)
Idade dos pacientes ao diagnóstico (anos)			
Média \pm DP			7,14 \pm 4,8
0 a 5	5	24	29(46,8)
6 a 11	8	13	21(33,9)
12 a 18	4	8	12(19,3)
Idade dos participantes no início do seguimento (anos)			
Média \pm DP			14,2 \pm 6,16
0 a 10	4	14	18(29,0)
11 a 20	7	27	34(54,8)
21 a 30	6	4	10(16,2)
Tempo desde o término do tratamento (anos)			3 –17anos

*N= 14 não havia informação sobre a etnia no registro do prontuário.

Fonte: elaboração própria

Os participantes desse estudo receberam tratamento na infância ou adolescência para os seguintes tipos de câncer: leucemia linfóide aguda, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin, linfoma de Burkitt, neuroblastoma, tumor de Wilms, carcinoma renal, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma e tumor de células germinativas (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos sobreviventes quanto ao diagnóstico primário

Diagnóstico primário			
Grupo de diagnóstico e morfologia	CASOS (N=17)	CONTROLE (N=45)	N=62 (%)
I. Leucemias			25 (40,3)
Leucemia linfoide	5	20	25
II. Linfomas			15 (24,3)
Linfoma de Hodgkin	4	4	8 (13,0)
Linfoma não Hodgkin	1	4	5 (8,1)
Linfoma de Burkitt	0	2	2 (3,2)
III. Neuroblastoma e outros tumores de células nervosas periféricas			2 (3,2)
Neuroblastoma	1	1	2 (3,2)
IV. Tumores renais			9 (14,5)
Tumor de Wilms e sarcoma de células claras	2	6	8 (12,9)
Carcinomas renais	0	1	1 (1,6)
V. Tumores ósseos malignos			6 (9,7)
Osteossarcoma	2	3	5 (8,1)
Tumor de Ewing	0	1	1 (1,6)
VI. Tecidos moles e outros sarcomas extra-ósseos			2 (3,2)
Rabdomiossarcoma	2	0	2
VII. Tumores decélulas germinativas (TCG)			3 (4,8)
TCG gonadal	0	2	2 (3,2)
TCG intracraniano	0	1	1 (1,6)

Fonte: elaboração própria

5.2 História progressa do tratamento do câncer

Quanto à quimioterapia, 32 (51,6%) pacientes realizaram exclusivamente como forma de tratamento e somente 9 (14,5%) realizaram QT+cirurgia+radioterapia. Dentre os quimioterápicos mais utilizados no tratamento destacam-se: vincristina (75,8%), doxorrubicina (72,6%) e ciclofosfamida (59,7%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Características do tratamento

Variável	CASOS (N=17)	CONTROLE (N=45)	N= 62 (%)
Tipo de tratamento			
Quimioterapia	5	27	32 (51,6)
Quimioterapia + Radioterapia	4	3	7 (11,3)
Quimioterapia + cirurgia + radioterapia	5	4	9 (14,5)
Quimioterapia + cirurgia	3	11	14 (22,6)
Medicamentos (sistema ATC)*			
Antraciclinas e substâncias relacionadas (L01DB)			
Doxorrubicina (L01DB01)	12	33	45 (72,6)
Daunorrubicina (L01DB02)	6	23	29 (46,8)
Outros agentes alquilantes (L01AX)			
Dacarbazina (L01AX04)	4	4	8 (12,9)
Análogo da Pirimidina (L01BC)			
Citarabina (L01BC01)	6	25	31 (50)
Análogo da mostarda nitrogenada (L01AA)			
Ciclofosfamida (L01AA01)	10	27	37 (59,7)
Ifosfamida (L01AA06)	3	10	13 (21,0)
Metilhidrazina (L01XB)			
Procarbazina (L01XB01)	2	0	2 (3,2)
Compostos de platina (L01XA)			
Cisplatina (L01XA01)	3	6	9 (14,5)
Carboplatina (L01XA02)	2	2	4 (6,4)

Tabela 3 - Características do tratamento

(continuação)

Variável	N= 62 (%)		
Medicamentos (sistema ATC)	CASOS (N=17)	CONTROLE (N=45)	
Análogo do ácido fólico (L01BA)			
Metotrexato (L01BA01)	8	29	37 (59,7)
Análogo da purina (L01BB)			
Mercaptopurina (L01BB02)	6	23	29 (46,8)
Tioguanina (L01BB03)	4	14	18 (29,0)
Alcaloides da vinca e análogos (L01CA)			
Vimblastina (L01CA01)	4	4	8 (12,9)
Vincristina (L01CA02)	13	34	47 (75,8)
Outros antibióticos citotóxicos (L01DC)			
Bleomicina (L01DC01)	4	4	8 (12,9)
Podofilotoxina (L01CB)			
Etoposido (L01CB01)	4	13	17 (27,4)
Corticosteroides para uso sistêmico (H02AB)			
Dexametasona (H02AB02)	5	24	29 (46,8)
Prednisona (H02AB07)	8	22	30 (48,4)
Actinomicinas (L01DA)			
Dactinomicina (L01DA01)	5	7	12 (19,3)
Outros agentes antineoplásicos (L01XX)			
Asparaginase (L01XX02)	5	23	(45,2)

*ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. WHO Collaborating centre for drug statistics methodology.

FONTE: elaboração própria

5.3 Efeitos adversos tardios

Dos 62 sobreviventes analisados, 17 (27,4%) apresentaram algum tipo de alteração nos exames realizados, descritos na Tabela 4 com a respectiva classificação de gravidade.

Tabela 4 - Efeitos adversos tardios e gravidade segundo CTCAE V4.0

Variáveis	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Total pacientes/eventos
Pacientes	11	6	1	17 ^a
Eventos	13	6	2	24 ^b
Cardiovascular				7^c/9
Doença da valva mitral	5	-	-	5
Doença da valva tricúspide	1	1	-	2
Hipertensão	-	-	1	1
Hipertrofia ventricular esquerda	1	-	-	1
Endócrino e metabólico				8^c/8
Hipotireoidismo	-	4	-	4
Obesidade	-	-	1	1
Hiperglicemia	2	-	-	2
Hipercolesterolemia	1	-	-	1
Músculo esquelético				5/5
Baixa densidade mineral óssea ^d	-	-	-	3
Escoliose	1	-	-	1
Hipoplasia muscular	1	-	-	1
Auditivo				1/1
Déficit	-	1	-	1
Renal				1/1
Filtração glomerular diminuída	1	-	-	1

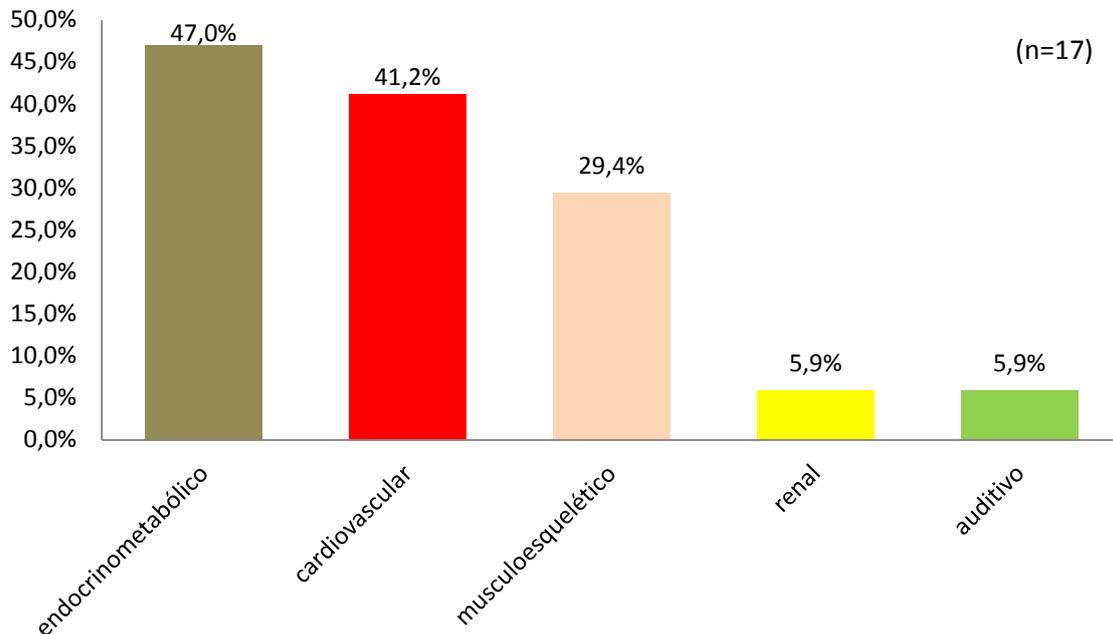
Fonte: Elaboração própria

CTCAE v4.0. - Common Terminology Criteria for Adverse Events

- três pacientes apresentaram grau 1 e grau 2 concomitantemente
- total de eventos: inclui três pacientes com baixa densidade mineral óssea que não foi graduados
- dois pacientes com mais de um efeito adverso tardio
- baixa densidade mineral óssea: classificados conforme recomendação da International Society for Clinical Densitometry (CTCAE não se aplica para este evento).

Quando avaliados por sistemas, 8 (47,0%) participantes apresentaram algum tipo de efeito adverso tardio sobre o sistema endocrinometabólico, 7 (41,2 %) no sistema cardiovascular, 5 (29,4%) apresentaram alterações no sistema musculoesquelético, 1 (5,9%) nos sistemas auditivo e renal respectivamente (Figura 2). Alteração em dois sistemas foi observado em 4 (23,5%) sobreviventes e nenhum apresentou mais de dois sistemas afetado.

Figura 2 - Distribuição dos sistemas fisiológicos com algum tipo de efeito adverso tardio



Hipotireoidismo foi detectado em quatro (6,5%) participantes na população estudada e foi o mais frequente distúrbio endócrino, todos foram classificados como grau 2. Além do hipotireoidismo, também foram observadas em outros sobreviventes hipercolesterolemia, hiperglicemia e obesidade.

No sistema cardiovascular as alterações foram observadas em 7 (41,2%) sobreviventes, sendo a alteração na valva mitral a mais prevalente (n=5). Também foram observadas alteração na valva tricúspide, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Do total de nove efeitos adversos tardios detectados, sete foram classificados como grau 1, e apenas um como grau 2 e grau 3, respectivamente.

Alterações no sistema músculo esquelético incluíram baixa densidade mineral óssea (n=3), escoliose (n=1) e hipoplasia muscular (n=1), totalizando cinco sobreviventes. Os três participantes com baixa densidade mineral óssea tinham em seu histórico de tratamento fatores de risco, entre eles, o uso de metotrexato em altas doses e corticosteroides.

Apenas um sobrevivente apresentou alteração no sistema auditivo e um no sistema renal. Nos demais sistemas avaliados (neurológico, visual e pulmonar) não foram identificadas alterações nos exames físicos, radiológicos ou laboratoriais.

Na análise dos fatores preditivos relacionados ao aparecimento do efeito adverso tardio, existe uma tendência do uso da radioterapia aumentar em 4,77 (1,26-18,05) $p = 0,022$ o risco para o desenvolvimento destes efeitos.

Tabela 5 - Fatores preditivos para ocorrência dos efeitos adversos tardios

	CASOS N=17 (27.4%)	CONTROLE N=45 (75.6%)	OR (CI 95%) ajustado	Valor p bicaudal
Sexo				
<i>Feminino</i>	8 (27,6)	21 (72,4)	-	-
<i>Masculino</i>	9 (27,3)	24 (72,7)	-	-
Etnia				
<i>Outros</i>	4 (50)	4 (50)	-	-
<i>Caucasiano</i>	9 (22,5)	31 (77,5)	4,76 (0,85-26,68)	0,076
Tratamento				
<i>Radioterapia</i>	9 (56,3)	7 (43,7)	4,77 (1,47-25,45)	0,007
<i>Asparaginase L01XX02</i>	5 (17,9)	23 (82,1)	0,39 (0,10-1,49)	0,159
<i>Bleomicina L01DC01</i>	4 (50)	4 (50)	1,96 (0,50-19,17)	0,199
<i>Carboplatina L01XA02</i>	2 (50)	2 (50)	3,35 (0,19-41,98)	0,301
<i>Ciclofosfamida L01AA01</i>	10 (27)	27 (73)	1,32 (0,27-3,54)	1,000
<i>Cisplatina L01XA01</i>	3 (33,3)	6 (66,7)	1,41 (0,20-7,62)	0,696
<i>Citarabina L01BC01</i>	6 (19,4)	25 (80,6)	0,43 (0,11-1,58)	0,255
<i>Dacarbazina L01AX04</i>	4 (50)	4 (50)	1,96 (0,50-19,17)	0,199
<i>Dactinomicina L01DA01</i>	5 (41,7)	7 (58,3)	4,45 (0,47-10,04)	0,283
<i>Daunorrubicina L01DB02</i>	6 (20,7)	23 (79,3)	0,49 (0,14-1,88)	0,393
<i>Dexametasona H02AB02</i>	5 (17,2)	24 (82,8)	0,37 (0,09-1,36)	0,153
<i>Doxorrubicina L01DB01</i>	12 (26,7)	33 (73,3)	1,04 (0,22-3,85)	1,000
<i>Etoposido L01CB01</i>	4 (23,5)	13 (76,5)	0,70 (0,15-3,12)	0,759
<i>Ifosfamida L01AA06</i>	3 (23,1)	10 (76,9)	0,76 (0,12-3,55)	1,000
<i>Mercaptopurina L01BB02</i>	6 (20,7)	23 (79,3)	0,49 (0,14-1,88)	0,393
<i>Metotrexato L01BA01</i>	8 (21,6)	29 (78,4)	0,48 (0,14-1,77)	0,254
<i>Prednisona H02AB07</i>	8 (26,7)	22 (73,3)	0,95 (0,26-3,28)	1,000
<i>Tioguanina L01BB03</i>	4 (22,2)	14 (77,8)	0,81 (0,14-2,78)	0,756
<i>Vimblastina L01CA01</i>	4 (50)	4 (50)	1,96 (0,50-19,17)	0,199
<i>Vincristina L01CA02</i>	13 (27,7)	34 (72,3)	1,52 (0,25-5,34)	1,000

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais achados

Nesse estudo, um dos poucos realizados com sobreviventes do câncer na infância no Brasil e o primeiro a utilizar o sistema de graduação desenvolvido pelo *National Cancer Institute*, foi observada a presença de efeitos adversos tardios em 27,4% dos sobreviventes, predominando diagnóstico de leucemia linfóide aguda e linfoma.

Dos oito sistemas avaliados, em cinco foram observadas alterações que podem ter sido causadas pelo tratamento do câncer na infância ou adolescência (sistema endocrinometabólico, cardiovascular, musculoesquelético, auditivo e renal).

O hipotireoidismo foi a principal disfunção observada nos sobreviventes que apresentaram alterações no sistema endocrinometabólico. Tal alteração foi diagnosticada em quatro dos oito sobreviventes com alteração nesse sistema e haviam recebido radioterapia em região cervical. A toxicidade cardíaca foi identificada em 11,3% sobreviventes, sendo que a alteração em válvula mitral foi a mais predominante. Os sobreviventes eram assintomáticos no momento do diagnóstico realizado por ecocardiografia e considerados grau 1.

6.2 Relação com estudos prévios

O estudo de Nandagopal et al (2008) apontam que 40% dos sobreviventes do câncer na infância poderão desenvolver algum tipo de distúrbio endócrino relacionado à malignidade subjacente, cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.

Segundo Fleming et al.(1985) pacientes que receberam radiação ionizante no pescoço estão em risco aumentado de desenvolver disfunção tireoidiana, níveis elevados do hormônio estimulante de tireoide (TSH) e neoplasias na tireoide (FLEMING et al., 1985).

No presente estudo foi observado o hipotireoidismo como o mais frequente distúrbio endócrino sendo que em quatro pacientes que receberam radioterapia na região cervical em doses de 20Gy a 50Gy, três desenvolveram hipotireoidismo grau 2 .

Hipotireoidismo primário afeta 20% a 30% dos pacientes tratados com radioterapia na região do pescoço (STAVA;JIMENEZ;VASSILOPOULOU-SELLIN,

2007). Doses de radiação superior a 10Gy na região da tireoide podem ocasionar hipotireoidismo e, mais raramente, hipertireoidismo. Doses acima de 25 Gy podem também predispor ao desenvolvimento de nódulos na tireoide. Doses > 30 Gy aumentam o risco de desenvolver câncer de tireoide (NANDAGOPAL et al., 2008).

A toxicidade cardíaca pode ser considerada uma complicação nos pacientes com câncer durante e após o tratamento e contribui significativamente no aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes tratados dessa enfermidade. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia são reconhecidas como terapias cardiotóxicas (MULROONEY et al., 2009).

Em nosso estudo, aproximadamente 84% dos pacientes receberam doses de antraciclinas. Destes, 6 apresentaram algum tipo de efeito adverso tardio no sistema cardiovascular sendo que 5 desses sobreviventes apresentaram alteração em válvula mitral e dois também tinham alteração na válvula tricúspide.

Na análise retrospectiva do *Childhood Cancer Survivor Study* que avaliou os fatores de risco associado com as alterações cardíacas em sobreviventes do câncer na infância e adolescência, os pesquisadores identificaram risco aumentado de valvulopatias nos pacientes que receberam altas doses de antraciclina quando comparados a seus irmãos (MULROONEY et al., 2009).

A radioterapia contribui para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca assim como induz a danos no pericárdio, fibrose miocárdica, disritmias, anormalidades valvulares, e doença arterial coronária prematura (MULROONEY et al., 2009; VAN DER PAL et al., 2015). Apenas quatro sobreviventes analisados nesse estudo receberam radioterapia em região de risco cardiovascular (mediastino) e nenhum desenvolveu problema cardíaco detectável.

Déficit mineral ósseo tem sido relatado após o tratamento de uma variedade de tumores malignos pediátricos e representa morbidade que pode ser prevenida adotando estilo de vida adequado e atenção às alterações que podem levar a esse déficit, por exemplo o hipogonadismo e a deficiência no hormônio do crescimento, sequelas relacionadas à radioterapia craniana (WASILEWSKI-MASKER et al., 2008).

No estudo de Gurney et al. (2006) a prevalência de baixa densidade mineral óssea em uma população de 845 participantes foi de 5,7% (GURNEY et al., 2006). No presente estudo, três sobreviventes foram diagnosticados com tal alteração detectada em exame de densitometria óssea. Havia fatores de risco contribuindo

para a ocorrência dessa alteração: uso de corticosteroide e metotrexato durante o tratamento.

O risco de desenvolver complicações neurológicas tardias relacionadas aos tratamentos dirigidos ao sistema nervoso central (SNC) não está bem estabelecido. Vários fatores podem representar risco ao paciente, incluindo idade no tratamento, sexo, envolvimento do SNC ao diagnóstico, dose de radiação, quimioterapia utilizada e o tempo de tratamento (GOLDSBY et al., 2010).

No presente estudo não foram avaliados as queixas de dor de cabeça, déficit sensorial auditivo-vestibular-visual, alterações neurocognitivas e de comportamento, A disfunção neurológica foi avaliada a partir dos registros de evolução do neurologista. Somente três participantes receberam radioterapia craniana em doses de 18Gy e 45Gy. Nenhum dos sobreviventes apresentou disfunção motora, de coordenação e perda sensorial.

A perda de audição pode ocorrer após exposição a agentes terapêuticos como os compostos de platina e também a radioterapia. De acordo com Grewal et al. (2010) em geral 50% das crianças tratadas com cisplatina desenvolve algum grau permanente de perda de audição. Com doses cumulativas de 400 mg/m², até 90% das crianças podem sofrer déficits que variam de moderado a grave, sendo que até 25% apresentam perda de audição grave (BERTOLINI et al., oct 2004; GREWAL et al., 2010). Dos nove participantes da nossa pesquisa que receberam cisplatina, sete receberam doses acima de 400 mg/m² porém até o momento apenas um sobrevivente foi diagnosticado com perda auditiva e foi classificado como grau 2.

Os tratamentos do câncer associados a lesão renal e/ou aumento da pressão sanguínea incluem os antineoplásicos (cisplatina, carboplatina, ifosfamida e metotrexato), radioterapia renal e nefrectomia (JONES et al., 2008). Entre os participantes de nosso estudo apenas um participante apresentou filtração glomerular diminuída, categorizada como grau 1. Este participante tratou neuroblastoma e foi submetido à nefrectomia unilateral. Outro participante apresentou hipertensão arterial grau 3, diagnosticado com tumor de Wilms, também submetido à nefrectomia unilateral.

O pulmão é um dos órgãos do corpo mais sensíveis à radiação e pode sofrer danos cuja extensão dependerá do volume de tecido pulmonar irradiado, dose total recebida e o esquema de fracionamento das doses (MERTENS et al., 2002). Toxicidade pulmonar devido à quimioterapia também é observada e pode constar de

uma fase inicial resultante do dano intersticial ao pulmão que pode ocorrer por vários meses após o tratamento (MERTENS et al., 2002). Os medicamentos que têm demonstrado causar toxicidade pulmonar são: bleomicina, mitomicina, nitrosureias (carmustina e lomustina), bussulfano, e ciclofosfamida)(ABID;MALHOTRA;PERRY, 2001).

No presente estudo oito participantes fizeram uso de bleomicina no tratamento de Doença de Hodgkin e após o término do tratamento não apresentaram alterações em seus exames de espirometria e função pulmonar. Em nossa amostra, quatro sobreviventes receberam radioterapia em mediastino concomitante com bleomicina, porém nenhum desenvolveu alteração pulmonar até o momento.

Considerando-se que um terço dos sobreviventes do câncer na infância está em risco de desenvolver uma grave complicação até 30 anos após o diagnóstico, a detecção precoce dessas complicações em populações de alto risco pode reduzir morbidades relacionadas ao tratamento (LANDIER et al., 2012).

6.3 Limitações e pontos fortes

A favor desse estudo destaca-se a qualidade do dado obtido, coletado por entrevista ao participante com a própria equipe de atendimento, no momento da consulta. Os exames laboratoriais foram realizados na própria instituição, local do estudo, o que facilitava o acesso aos resultados a qualquer momento, inclusive permitia consultar quem ainda não havia realizado o exame solicitado. As dúvidas foram cheçadas in loco com participante e equipe. Os participantes foram cuidadosamente avaliados, por especialistas treinados na identificação de efeito adverso tardio, ou do dano ao sistema fisiológico, utilizando-se das diretrizes padrão para cada exame a ser realizado.

Considerando que há poucos estudos publicados sobre esse assunto com sobreviventes brasileiros e que nenhum utilizou a graduação de eventos adversos do *National Cancer Institute* (CTCAE), esse estudo representa importante contribuição no que diz respeito à implantação do serviço, efetividade da detecção precoce dos efeitos adversos tardios segundo o modelo do *Children Oncology Group* e avaliação de gravidade.

Apesar do pequeno tamanho da amostra, ainda assim foi possível avaliar e acompanhar um número significativo de sobreviventes e confrontar os dados com amostras mais expressivas.

Por se tratar de um estudo caso-controle o mesmo está sujeito a alguns vieses. Houve viés de seleção, pois no início do funcionamento do ambulatório alguns dos participantes foram recrutados.

Como os médicos utilizam uma diretriz para investigar os efeitos adversos tardios, há uma tendência na coleta das informações durante o exame clínico, seguindo as recomendações do que está na diretriz do COG, podendo não perceber ou deixarem de observar outros problemas de saúde em função do *check list* utilizado durante a consulta.

O estilo de vida do sobrevivente (dieta, atividade física, comportamento social, etc) e o histórico familiar aparecem aqui como uma variável de confusão que pode ter interferido no julgamento de algumas alterações dos exames solicitados.

Também houve a dificuldade em distinguir a cronologia nítida entre a exposição e o aparecimento da doença, visto que para alguns sobreviventes a inclusão deles no ambulatório especializado e sistematizado ocorreu muitos anos após o término do tratamento e nesse espaço de tempo, alguns dos exames solicitados no ambulatório nunca haviam sido anteriormente solicitados.

Em nossa amostra não consta muitos pacientes submetidos a radioterapia craniana para o tratamento de tumores no sistema nervoso central, local de maior incidência de tumores sólidos na faixa etária pediátrica, porque a instituição não possui neurocirurgião pediátrico.

7 CONCLUSÃO

Dentre os sobreviventes avaliáveis nesse estudo, 27,4% apresentaram efeitos adversos tardios ao tratamento do câncer durante a infância ou adolescência acometendo os sistemas endocrinometabólico, cardiovascular, musculoesquelético, renal e auditivo.

A gravidade desses efeitos adversos tardios detectados em nossa amostra variou entre o grau 1 e grau 2, poucos relatos de grau 3 e nenhum grau 4 ou 5, provavelmente decorrente da detecção precoce dos mesmos.

Não houve variações na frequência e gravidade na análise por raça, sexo, radioterapia e tratamento antineoplásico, bem como não foi identificado nessa amostra, fatores preditivos para a ocorrência de efeitos adversos tardios relacionados ao tratamento.

A experiência vivenciada no ambulatório de sobreviventes do GRENDACC cujo atendimento foi implantado de modo sistematizado tem demonstrado que na prática há efeitos adversos tardios a serem identificados precocemente e potenciais benefícios ao intervir nos mesmos para minimizar as complicações decorrentes do tratamento do câncer na infância e adolescência.

Disponibilizar esse ambulatório aos pacientes que receberam tratamento do câncer no próprio GRENDACC é uma oportunidade ímpar ao oferecer prevenção e detecção de doenças não oncológicas relacionadas ao tratamento antineoplásico. No Brasil não há relato publicado de nenhuma outra instituição que ofereça atendimento sistematizado nos moldes do COG, sendo assim, a experiência de implantação da instituição pode servir de modelo para outras instituições com atendimento semelhante.

REFERÊNCIAS

ABID, S. H.; MALHOTRA, V.; PERRY, M. C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. **Current Opinion in Oncology**, v. 13, p. 7, 2001.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013.

BERTOLINI, P. et al. Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 266, p. 7, oct 2004.

BONATO, C.; SEVERINO, R. F.; ELNECAVE, R. H. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 21, n. 10, p. 943-949, Oct 2008.

BRASIL. Sistema de informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Manual de bases técnicas - oncologia 2008. 10.ed.Brasilia: Ministério da Saúde. 2008.

_____. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro : INCA,** 2014.

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. 2008.

Children's Oncology Group **Pediatrics**, v. 123, n. 3, p. 906-915, Mar 2009.

DICKERMAN, J. D. The late effects of childhood cancer therapy. **Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. 554-568, Mar 2007.

FLEMING, I. D. et al. Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. **Cancer**, v. 55, n. 6, p. 1190-1194, 1985.

GEENEN, M. M. et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. **JAMA**, v. 297, n. 24, p. 2705-2715, Jun 27 2007.

GOLDSBY, R. E. et al. Late-Occurring Neurologic Sequelae in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 324-331, Jan 2010.

GREWAL, S. et al. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. e938-e950, April 2010.

GURNEY, J. G. et al. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood. **Cancer**, v. 106, n. 6, p. 1402-1408, 2006.

HAHN, E. E.; GANZ, P. A. Survivorship programs and care plans in practice: variations on a theme. **J Oncol Pract**, v. 7, n. 2, p. 70-75, Mar 2011.

HUANG, T. T. et al. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. **Chest**, v. 140, n. 4, p. 881-901, Oct 2011.

HUDSON, M. M. Survivors of childhood cancer: coming of age. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 22, n. 2, p. 211-231, v-vi, Apr 2008.

JONES, D. P. et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. **Pediatr Blood Cancer**, v. 51, n. 6, p. 724-731, Dec 2008.

KADAN-LOTTICK, N. S. et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 18, p. 3038-3045, Jun 20 2008.

KENNEY, L. B. et al. Health status of the oldest adult survivors of cancer during childhood. **Cancer**, v. 116, n. 2, p. 497-505, Jan 2010.

KOPP, L. M. et al. Late effects in adult survivors of pediatric cancer: a guide for the primary care physician. **Am J Med**, v. 125, n. 7, p. 636-641, Jul 2012.

LANDIER, W. et al. Yield of Screening for Long-Term Complications Using the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 35, p. 4401-4408, December 2012.

MERTENS, A. C. et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. **Cancer**, v. 95, n. 11, p. 2431-2441, december 2002.

MULROONEY, D. A. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. **BMJ**, v. 339, 2009.

NANDAGOPAL, R. et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. **Horm Res**, v. 69, n. 2, p. 65-74, 2008.

OEFFINGER, K. C. et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. **Cancer**, v. 88, n. 7, p. 1687-1695, Apr 2000.

OEFFINGER, K. C. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **N Engl J Med**, v. 355, n. 15, p. 1572-1582, Oct 2006.

PACKER, R. J. et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 17, p. 3255-3261, Sep 2003.

PAPADIA, C. et al. Incidence of obesity does not appear to be increased after treatment of acute lymphoblastic leukemia in Brazilian children: role of leptin, insulin, and IGF-1. **Horm Res**, v. 68, n. 4, p. 164-170, 2007.

PHILLIPS, S. M. et al. Survivors of Childhood Cancer in the United States: Prevalence and Burden of Morbidity. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 4, p. 653-663, April 2015.

RIGON, H. et al. The GEPETTO program for surveillance of long-term survivors of childhood cancer: preliminary report from a single institution in Brazil. **Med Pediatr Oncol**, v. 40, n. 6, p. 405-406, Jun 2003.

ROBISON, L. L. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. **Cancer**, v. 104, n. 11 Suppl, p. 2557-2564, Dec 2005.

ROSSONI, C. et al. Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 6, p. 4, 2010.

SEEHUSEN, D. A.; BAIRD, D.; BODE, D. Primary care of adult survivors of childhood cancer. **Am Fam Physician**, v. 81, n. 10, p. 1250-1255, May 2010.

SHIMODA, S. et al. Disability and health-related quality of life in long-term survivors of cancer in childhood in Brazil. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 30, n. 8, p. 563-570, Aug 2008.

SIVIERO-MIACHON, A. A. et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 55, n. 8, p. 653-660, Nov 2011.

SIVIERO-MIACHON, A. A.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; GUERRA-JUNIOR, G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. **Vasc Health Risk Manag**, v. 4, n. 4, p. 825-836, 2008.

_____. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 2, p. 190-200, Mar 2009.

SKLAR, C. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 9, p. 3227-3232, Sep 2000.

STAVA, C.; JIMENEZ, C.; VASSILOPOULOU-SELLIN, R. Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 1, n. 4, p. 261-274, dec 2007.

VAN DER PAL, H. J. et al. Valvular Abnormalities Detected by Echocardiography in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Study. **Int J Radiation Oncol Biol Phys**, v. 91, n. 1, p. 213-222, 2015.

WASILEWSKI-MASKER, K. et al. Bone Mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature. **Pediatrics**, v. 121, n. 3, p. e705-e713, March 2008.

YEAZEL, M. W. et al. The cancer screening practices of adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 100, n. 3, p. 631-640, Feb 2004.

APÊNDICE

APÊNDICE A – EQUIPE

NOME	PROFISSÃO	ATIVIDADE NA PESQUISA
Luciane Cruz Lopes	Farmacologista Clínica	Pesquisador principal
Annemeri Livinalli	farmacêutica	Mestranda, responsável pela revisão do prontuário, coleta de dados e aplicação do TCLE
Eliana Carla Armelin Benites Denise Tiemi Noguchi Poliana C. Carmona Molinari	Médica pediatra oncologista	Responsáveis pela avaliação clínica do paciente, solicitação dos exames, encaminhamento para outros especialistas, diagnóstico dos efeitos adversos tardios
Veronica Regina Almeida Patrícia Luciana Moreira	Enfermeira	Responsáveis pela entrevista e aplicação do questionário Q-VER.

**APÊNDICE B- Especialidades e exames solicitados por sistema fisiológico conforme
Long-term Follow-up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and Young adult
cancers**

SISTEMA	ESPECIALIDADE	EXAMES
Auditivo	Otorrinolaringologista	Audiometria
Cardiovascular	Cardiologista	Ecocardiograma, Eletrocardiograma
Endocrinometabólico	Endocrinologista (se necessário)	T4 livre e TSH Lipidograma Glicemia de jejum FSH, LH, testosterona (participantes masculinos), estradiol (participantes femininos) Cortisol, Prolactina
Músculo esquelético	Ortopedista	Densitometria óssea
Neurológico (somente acometimento neurológico motor)	Neurologista	avaliação clínica
Pulmonar	Clínico	RX tórax Teste de função pulmonar Espirometria
Renal	Clínico	Cálcio Magnésio Fósforo Creatinina Taxa de filtração glomerular Urinalise
Visual	Oftalmologista	avaliação clínica

TSH – hormônio estimulante da tireóide. FSH – hormônio folículo estimulante. LH – hormônio luteinizante. RX – Raio X

FONTE: CHILDREN ONCOLOGY GROUP. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. 2008.

RADIOTERAPIA () sim () não

Local	Lateralidade	Início	Fracionamento	Boost	Dose Total	Tipo

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA () sim () não

Tipo: () Autólogo () Alogênico - Aparentado () Alogênico - Não Aparentado

Data da Infusão: _____ Local: _____

Regime Condicionamento: _____

DECH () sim () não Profilaxia () Tratamento ()

Tipo / Drogas: _____

OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS () sim () não

Droga	Via	Dose Total

CIRURGIA () sim () não

Data	Tipo	Local	Cirurgião

COMPLICAÇÕES E EFEITOS TARDIOS () sim () não

Tipo	Data Início	Data Resolução	Estado Atual

EFEITOS ADVERSOS / ALERGIAS () sim () não

Droga	Reação	Data	Estado Atual

Se, paciente adolescente no período do tratamento, realizou coleta de esperma? () Sim () Não

Fonte: Children's Oncology Group (2008)

APÊNDICE D - Gradação dos efeitos adversos tardios identificados no estudo

DESCRIÇÃO/ GRAU	1	2	3	4	5
Doença da válvula mitral	Espessamento valvar assintomático com ou sem regurgitação valvar leve ou estenose em imagem	Assintomático; Moderada regurgitação ou estenose em imagem	Sintomático; Grave regurgitação ou estenose em imagem; Sintomas controlados por medicamentos	Risco de morte; Indicado intervenção urgente (ex: reposição valvular, valvuloplastia)	Morte
Doença da válvula tricuspide	Espessamento valvar assintomático com ou sem regurgitação valvar leve ou estenose em imagem	Assintomático; Moderada regurgitação ou estenose em imagem	Sintomático; Grave regurgitação ou estenose em imagem; Sintomas controlados por medicamentos	Risco de morte; Indicado intervenção urgente (ex: reposição valvular, valvuloplastia)	Morte
Hipertensão	Prehipertensão (pressão sistólica 120-139 mm Hg ou diastólica 80-89 mmHg)	Hipertensão estágio 1: (pressão sistólica 140-159 mmHg or diastólica 90-99 mmHg); Indicado uso de medicamento; Recorrente ou persistente (≥ 24h); Aumento sintomático de > 20mmHg (diastólica); Pediatria: pressão sanguinea > LSN	Hipertensão estágio 2: (pressão sistólica ≥160 mmHg ou diastólica ≥100 mmHg); Indicado intervenção medica; Indicado mais de um medicamento ou intensificar o tratamento anterior; Pediatria: idem	Risco de morte; Indicado intervenção urgente. Pediatria: idem	Morte

			recorrente ou persistente (≥24h); Indicado monoterapia			
Hipotireoidismo	Assintomático; observações clínicas ou diagnóstica; não há necessidade de intervenção	Sintomático; indicação de reposição hormonal; limitação das atividades diárias.	Sintomas graves; limitação no autocuidado; indicação de hospitalização	Risco de morte; Indicação de intervenção urgente	morte	
Hipercolesterolemia	>valor normal superior – 300 mg/dL	>300-400 mg/dL	>400-500 mg/dL	>500 mg/dL	---	
Hipertrigliceremia	150 mg/dL-300 mg/dL	>300 mg/dL-500 mg/dL	>500 mg/dL-1000 mg/dL	>1000 mg/dL	morte	
Perda de audição	(audiograma a 1, 2, 3, 4, 6 e 8 KHz): >20 dB em qualquer frequência testada, sem critério para > grau 2	(audiograma a 1, 2, 3, 4, 6 e 8 KHz): >20 dB em >4 KHz	(audiograma a 1, 2, 3, 4, 6 e 8 KHz): Perda de audição suficiente para indicar intervenção terapêutica incluindo aparelho auditivo; >20 dB em >3 KHz e acima em um ouvido; Indicado fonoaudiólogo	Indicação de implante coclear e fonoaudiólogo	---	

Fonte: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)v4.0. Disponível em: < http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf>. Acesso em: 09 março. 2015.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE DE
SOROCABA - UNISO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância: coorte retrospectiva

Pesquisador: Luciane Cruz Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16240213.4.0000.5500

Instituição Proponente: Universidade de Sorocaba - UNISO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 466.147

Data da Relatoria: 14/11/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa de coorte retrospectiva, uni-institucional, para caracterizar a incidência e a gravidade dos efeitos adversos tardios relacionados à terapia antineoplásica com medicamentos e/ou radioterapia em sobreviventes de câncer na infância e adolescência. O projeto será desenvolvido pela mestrandia Annemeri Livinalli sob a orientação da profa. Dra. Luciane Cruz Lopes, tendo como Instituição proponente a Universidade de Sorocaba.

Objetivo da Pesquisa:

Pretende-se avaliar a associação entre o tratamento antineoplásico e os efeitos adversos em sobreviventes de câncer na infância e adolescência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Espera-se que os resultados obtidos nessa pesquisa sirvam para: avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios nos sobreviventes que receberam tratamento do câncer no GRENACC; elaborar estratégias de intervenção mais precoces no grupo de sobreviventes do câncer na infância e adolescência; alertar os profissionais da atenção primária (UBS)

quanto à problemática, visando a introdução de atendimentos diferenciados a essa população assim como treinamentos específicos, tanto dos profissionais especializados em pediatria quanto dos que atendem a população adulta.

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, km 92,5
Bairro: Vila Artura **CEP:** 18.023-000
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (15)2101-7101 **Fax:** (15)2101-7073 **E-mail:** cep@uniso.br

ANEXO B – Autorização para uso de dados



Jundiaí, 18 de junho de 2013.

Ao Grupo em Defesa da Criança com Câncer – GRENDACC

Eu, Luciane Cruz Lopes, RG 11533508, pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado **EFETOS ADVERSOS TARDIOS EM SOBREVIVENTES DO CÂNCER NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA: COORTE RETROSPECTIVA** juntamente com a pesquisadora colaboradora Annemeri Livinalli, RG 21852808, venho por meio desta solicitar como campo para a pesquisa o ambulatório VER do GRENDACC.

OBJETIVO: avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios em sobreviventes de câncer e adolescência submetidos a terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia) além de caracterizar a frequência e a gravidade dos mesmos quanto ao tipo de câncer, tratamento empregado, características do paciente, sistema fisiológico afetado, condição sócio-econômica e educacional. Pretendemos também, por meio dos dados coletados, identificar subgrupo de pacientes com elevado risco de desfechos adversos.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO: no dia da consulta, a enfermeira coletará algumas informações através de um questionário e a médica fará a avaliação clínica e solicitará alguns exames. Essas informações e outras que serão obtidas do prontuário serão utilizadas para avaliarmos se há a presença ou não de algum efeito adverso resultante do tratamento do câncer. Serão anotados dados sobre características do paciente (sexo, idade, raça, condição socioeconômica, idade ao diagnóstico), da doença (tipo de câncer, estadiamento, recidiva, segunda neoplasia), do tratamento (medicamentos utilizados, radioterapia, transplante, cirurgia).

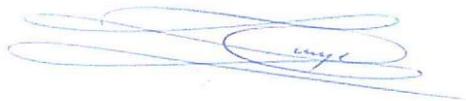
RISCOS E DESCONFORTOS: Considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, seja ele físico, psíquico, moral ou intelectual, os pesquisadores arcarão com a devida reparação civil nos termos indicados nos artigos 186.197 e 944CC/2002. Como voluntário o participante da pesquisa poderá retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

BENEFÍCIOS: Espera-se que os resultados obtidos nessa pesquisa sirvam para: avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios nos sobreviventes que receberam tratamento do câncer no GRENDACC; elaborar estratégias de intervenção mais precoces no grupo de sobreviventes do câncer na infância e adolescência; alertar os profissionais da atenção primária (UBS) quanto à problemática, visando a introdução de atendimentos diferenciados a essa população assim como treinamentos

específicos, tanto dos profissionais especializados em pediatria quanto dos que atendem a população adulta.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: os sujeitos de pesquisa não arcarão com nenhum gasto decorrente da sua participação (entrevista, sessão de estudos, exames laboratoriais, etc.). As consultas, exames, tratamentos deverão ser totalmente gratuitos, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. A participação nessa pesquisa não resultará em remuneração aos participantes, será apenas uma colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica. Como serão utilizados apenas os dados constantes nos prontuários e no questionário, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo relacionado à pesquisa que possa implicar em ônus ao sujeito participante, essa será arcada pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões, congressos ou publicações científicas, no entanto os voluntários não serão identificados, preservando assim sua privacidade.



Profa. Dra Luciane Cruz Lopes



Vercy Andréo Bútaló
DIRETORA PRESIDENTE
CPF: 964.726.428-34



ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(menores de 18 anos)

*Seu (Sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e adolescência: coorte retrospectiva**. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós.*

No caso de você concordar na participação de seu (sua) filho (a), favor assinar ao final do documento. A participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com a pesquisadora, com a instituição ou com o atendimento médico. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço da pesquisadora principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

NOME DA PESQUISA: Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e adolescência: coorte retrospectiva.

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Prof.^a Dra. Luciane Cruz Lopes

ENDEREÇO: rua Gomes Carneiro, 570, ap. 141, centro. Piracicaba, SP. CEP: 13400-530

TELEFONE: (19) 97818441

PESQUISADORA PARTICIPANTE: Annemeri Livinalli

TELEFONE: (11) 4815-8440

PATROCINADOR: não tem

OBJETIVOS: Este projeto tem como objetivo principal avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios em sobreviventes de câncer na infância e adolescência submetidos a terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: se concordar em participar da pesquisa, no dia da consulta, a enfermeira coletará algumas informações através de um questionário e a médica fará a avaliação clínica e solicitará alguns exames. Essas informações e outras que serão obtidas do prontuário do (a) seu (sua) filho (a) serão utilizadas para avaliarmos se há a presença ou não de algum efeito adverso resultante do tratamento do câncer. Serão anotados dados sobre características do paciente (sexo, idade, raça, condição socio econômica, idade ao diagnóstico),

da doença (tipo de câncer, estadiamento, recidiva, segunda neoplasia), do tratamento (medicamentos utilizados, radioterapia, transplante, cirurgia).

RISCOS E DESCONFORTOS: Considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, seja ele físico, psíquico, moral ou intelectual, os pesquisadores arcarão com a devida reparação civil nos termos indicados nos artigos 186.197 e 944CC/2002. Como voluntário, o termo de consentimento pode ser retirado a qualquer momento e seu (sua) filho (a) deixará de fazer parte do estudo, mantendo os atendimentos médicos normalmente.

BENEFÍCIOS: Espera-se que os resultados obtidos nessa pesquisa sirvam para: avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios nos sobreviventes que receberam tratamento do câncer no GRENDAACC; elaborar estratégias de intervenção mais precoces no grupo de sobreviventes do câncer na infância e adolescência; alertar os profissionais da atenção primária (UBS) quanto à problemática, visando a introdução de atendimentos diferenciados a essa população assim como treinamentos específicos, tanto dos profissionais especializados em pediatria quanto dos que atendem a população adulta.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: os sujeitos de pesquisa não arcarão com nenhum gasto decorrente da sua participação (entrevista, sessão de estudos, exames laboratoriais, etc.). As consultas, exames, tratamentos deverão ser totalmente gratuitos, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. A participação de seu (sua) filho (a) nessa pesquisa não resultará em remuneração, será apenas uma colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica. Como serão utilizados apenas os dados constantes nos prontuários e no questionário, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo relacionado à pesquisa que possa implicar em ônus ao sujeito participante, essa será arcada pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões, congressos ou publicações científicas, no entanto nem você e nem seu (sua) filho (a) serão identificados, preservando assim sua privacidade.

Assinatura do Pesquisador Responsável:

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Menor de 18 anos

Eu (responsável ou representante legal), portador do RG , abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meu (minha) filho(a) nascido(a) em ____ / ____ / ____ , participe do estudo **“Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e adolescência: coorte retrospectiva”**. Declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pela pesquisadora – ANNEMERI LIVINALLI– dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, e esclareço que obtive todas informações necessárias. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

NOME E ASSINATURA DO RESPONSÁVEL OU REPRESENTANTE LEGAL:



ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e adolescência: coorte retrospectiva**. Caso concorde em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com a pesquisadora ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço da pesquisadora principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

NOME DA PESQUISA: Efeitos adversos tardios em sobreviventes do câncer na infância e adolescência: coorte retrospectiva.

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Prof.^a Dra. Luciane Cruz Lopes

ENDEREÇO: rua Gomes Carneiro, 570, ap. 141, centro. Piracicaba, SP. CEP: 13400-530

TELEFONE: (19) 97818441

PESQUISADORA PARTICIPANTE: Annemeri Livinalli

TELEFONE: (11) 4815-8440

PATROCINADOR: não tem

OBJETIVOS: Este projeto tem como objetivo principal avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios em sobreviventes de câncer na infância e adolescência submetidos a terapia antineoplásica (quimioterapia e/ou radioterapia).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: se concordar em participar da pesquisa, no dia da consulta, a enfermeira coletará algumas informações através de um questionário e a médica fará a avaliação clínica e solicitará alguns exames. Essas informações e outras que serão obtidas do seu prontuário serão utilizadas para avaliarmos se há a presença ou não de algum efeito adverso resultante do seu tratamento do câncer. Serão anotados dados sobre características do paciente (sexo, idade, raça, condição socio econômica, idade ao diagnóstico), da doença (tipo de câncer, estadiamento, recidiva, segunda neoplasia), do tratamento (medicamentos utilizados, radioterapia, transplante, cirurgia).

RISCOS E DESCONFORTOS: Considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, seja ele físico, psíquico, moral ou intelectual, os pesquisadores arcarão com a devida reparação civil nos termos indicados nos artigos 186.197 e

944CC/2002. Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

BENEFÍCIOS: Espera-se que os resultados obtidos nessa pesquisa sirvam para: avaliar a associação entre os efeitos adversos tardios nos sobreviventes que receberam tratamento do câncer no GRENDAACC; elaborar estratégias de intervenção mais precoces no grupo de sobreviventes do câncer na infância e adolescência; alertar os profissionais da atenção primária (UBS) quanto à problemática, visando a introdução de atendimentos diferenciados a essa população assim como treinamentos específicos, tanto dos profissionais especializados em pediatria quanto dos que atendem a população adulta.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: os sujeitos de pesquisa não arcarão com nenhum gasto decorrente da sua participação (entrevista, sessão de estudos, exames laboratoriais, etc.). As consultas, exames, tratamentos deverão ser totalmente gratuitos, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Sua participação nessa pesquisa não resultará em remuneração, será apenas uma colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica. Como serão utilizados apenas os dados constantes nos prontuários e no questionário, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo relacionado à pesquisa que possa implicar em ônus ao sujeito participante, essa será arcada pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões, congressos ou publicações científicas, no entanto você não será identificado, preservando assim sua privacidade.

Assinatura do Pesquisador Responsável:

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/CPF _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pela pesquisadora – ANNEMERI LIVINALLI– dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL:

ANEXO E - TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES DA MESTRANDA

Nome completo: Annemeri Livinalli
Especialidade: FARMACÊUTICA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: Grupo em Defesa da Criança com Câncer
Função: Gestora de equipe
Endereço(s) profissional (is): Rua Olivio Boa, 99
Carteira de identidade: 21.852.808
Cadastro de pessoa física: 154.573.128-44
Telefones: (11) 4815-8440
FAX: o mesmo
Endereço eletrônico: Annemeri.livinalli@gmail.com

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu, Annemeri Livinalli declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratórios(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clínico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clínico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	

ANEXO F -TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES DA ORIENTADORA

Nome completo: Luciane Cruz Lopes
Especialidade: FARMACÊUTICA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: UNIVERSIDADE DE SOROCABA
Função: PROFESSORA UNIVERSITÁRIA
Endereço(s) profissional (is): Rodovia Raposo Tavares, s/n
Carteira de identidade: 11533508
Cadastro de pessoa física: 05096667871
Telefones: 015 21017102
FAX: 019 34343240
Endereço eletrônico: luslopes@terra.om.br

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu, Luciane Cruz Lopes declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratório(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clínico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clínico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	