

Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil

L.F. LOPES, B. DE CAMARGO, A. BIANCHI

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, SP

UNITERMOS: Câncer em crianças. Qualidade de vida. Efeitos tardios. Segunda neoplasia.

KEY WORDS: Childhood cancer. Quality of life. Late effects. Second malignant neoplasm.

INTRODUÇÃO

Até a década de 70 a grande maioria das crianças portadoras de neoplasia faleciam. O objetivo do tratamento da época era alcançar a cura a qualquer preço. A maioria dos efeitos tardios não eram conhecidos, pois o período de observação pós tratamento era pequeno e parte destes efeitos não eram ainda encontrados ou descritos na literatura. Nos países desenvolvidos, a filosofia de tratamento era semelhante e os pacientes curados tinham pouco tempo de observação.

Com o aumento da taxa de sobreviventes cada vez maior, somos levados a acompanhar esses pacientes curados por vários anos. Tem-se observado o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento na qualidade de vida destes adultos jovens. Dados obtidos na literatura vêm nos mostrando que no ano 2000, um em cada 1000 adultos na sua terceira década de vida será um sobrevivente de um câncer pediátrico¹.

As consultas clínicas efetuadas após o término do tratamento têm como finalidade confirmar que o paciente continua em remissão de sua doença, assim como avaliar as toxicidades relacionadas ao tratamento. Testes de avaliação dos efeitos tardios incluem exame físico ou laboratorial para análise dos órgãos ou sistemas: cérebro, coração, pulmões, tireóide, gônadas, medula óssea, ossos e tecidos de partes moles (músculos, cartilagens, entre outros), e testes psicológicos (avaliação cognitiva, aprendizado, emocional).

Os efeitos tardios do tratamento podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, dependendo do tratamento utilizado e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento. Por exemplo, muitos dos efeitos ligados à radioterapia tais como os endocrinológicos (crescimento, hipotireoidismo, entre outros), podem não ser

Tabela 1 – Efeitos tardios da cirurgia³

Retirada do baço	Comprometimento da função imune com maior risco de SEPSIS por organismos encapsulados
Amputação	Numerosos problemas funcionais, deformidade cosmética, efeitos psicológicos
Cirurgia abdominal	Risco de obstrução intestinal
Cirurgia pélvica	Problemas relacionados à impotência, incontinências

manifestados nos primeiros anos após o término do tratamento. Alguns efeitos provocados pela quimioterapia podem também se manifestar mais tardiamente como por exemplo insuficiência renal, cardiomiopatia, perda de audição, etc. (Tabelas 1,2 e 3).

Nos Estados Unidos foi criado um grupo para estudo dos efeitos tardios denominado “Late Effects Study Group”, no qual pediatras oncologistas e outros especialistas, através de estudos científicos, passaram a estudar as experiências encontradas com os pacientes curados e as relações encontradas entre os tipos de tratamentos propostos e as seqüelas descritas.

O departamento de Pediatria do Hospital do Câncer e o ambulatório dos pacientes fora de terapia

O A.C. Camargo, Departamento de Pediatria do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, em São Paulo, por ser o mais antigo no país, podemos encontrar em nosso ambulatório pacientes tratados desde 1953 e atualmente curados. Estes pacientes podem ser divididos em três grupos: 1) Pacientes tratados antes do advento da quimio e radioterapia, quando eram tratados somente com cirurgia, 2) Pacientes tratados com cirurgia e radioterapia, também antes do advento do aparecimento da quimioterapia e 3) Pacientes tratados com uma das três modalidades de tratamento ou a associação de duas ou das três destas modalidades: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

À semelhança do que vem sendo pesquisado em outros países, o departamento de pediatria iniciou programas de estudos para avaliar os efeitos tardios nos pacientes pediátricos fora de

Tabela 2 – Efeitos tardios da radioterapia³

ÓRGÃO OU SISTEMA	EFEITOS E SEQÜELAS
Ossos	Diminuição do crescimento, Escoliose, Baixa estatura, Dor lombar, Deformidade dos membros com tamanhos diferentes entre si, Deformidades cosméticas
Músculos, partes moles	Atrofia, Fibroses, Dedormidades cosméticas
Dentes	Maior risco de cáries e periodontites, Mal formação de raízes, Agenesias dentárias, Xerostomia
Glândulas salivares	
Visão	Catarata, Retinopatias, Queratoconjuntivites
Cardiopulmonar	Efusão paricárdica, Pericardite constrictiva, Doença coronariana precoce, Fibrose pulmonar
Sistema nervoso central	Deficits neuropsicológicos, Mudanças estruturais (atrofias, calcificações, dilatações, ventriculares)
Renal	Hipertensão, Diminuição do clearance de creatinina
Genitourinário	Fibrose da bexiga, Contraturas
ENDÓCRINO:	
Pituitária	Déficit do hormônio de crescimento, Outros sinais de falência da glândula
Tireóide	Hipotiroidismo Aumento de risco de nódulos
Gonadal	Homens: risco de esterilidade Mulheres: falência ovariana, menopausa precoce
Gastrointestinal	Mal-absorção Estreitamento intestinal, Disfunção hepática

Tabela 3 – Efeitos tardios da quimioterapia³

ÓRGÃO	DROGA	EFEITOS
Ossos	Corticóides	Necrose avascular, osteoporose
Cardiopulmonar	Antracíclicos	Cardiomiopatia, Falência cardíaca, Congestiva
	Ciclofosfamida (Altas doses)	Falência cardíaca
	Bleomicina/BCNU	Fibrose pulmonar
	Methotrexate	Pneumonite intersticial
Sistema nervoso	Methotrexate	Mudanças estruturais, Mudança neuropsíquica
		Hemiplegia, Convulsões
	Cisplatina	Neuropatia periférica
		Perda de audição
	Alcalóides da vinca (oncovin)	Neuropatia periférica
Renal	Ifosfamida	Síndrome Fanconi
	Cisplatina	Diminuição Clearance de creatinina, Hipomagnesemia
		Acidose tubular renal
	Carboplatina	Insuficiência renal
	Methotrexate	Falência renal aguda
	Nitrosuréias	Falência renal com sintomas tardios
Genitourinário	Ciclofosfamida, Ifosfamida	Cistite hemorrágica, Fibrose da bexiga, Carcinoma da bexiga
Gonadal	Ciclofosfamida, Outros alquilantes, Procarbazida	Homens: esterilidade Mulheres: menopausa precoce
Gastrointestinal	Methotrexate	Fibrose, Cirrose, Testes de função hepática alterada
	BCNU	Falência hepática, Testes de função hepática alterada

terapia. Inicialmente, a avaliação era feita em conjunto com os departamentos de cirurgia, visando a correção cosmética ou mesmo funcional das seqüelas (provocados por cirurgias extensas e/ou mutiladoras). Posteriormente, no departamento de pediatria, outros tipos de efeitos tardios começaram a ser investigados (muitas vezes sem sintomatologia evidente, mas observáveis em exames de controle). Alguns estudos foram realizados neste período; abordaremos a seguir dois exemplos: efeitos tardios odontológicos em pacientes tratados por leucemia linfocítica aguda e avaliação da função renal após nefrectomia unilateral em crianças portadoras de tumor de Wilms^{20,22}.

Entre Janeiro de 1980 a Dezembro de 1990, 180 crianças portadoras de LLA foram tratadas no departamento de pediatria do Hospital do Câncer. Na época do estudo, 164 crianças encon-

travam-se há pelo menos seis meses pós-término do tratamento. A todas elas foi solicitado comparecimento para avaliação clínica-odontológica. Setenta e seis crianças compareceram e foram avaliadas quanto às condições dentárias: cárie, retardo de crescimento dentário, ausência de dentes, hipoplasia dos dentes, presença de microdentes entre outras. A estas crianças foram feitas avaliações radiológicas com radiografia panorâmica. Os pacientes foram tratados com o protocolo de LLA que era utilizado na época do diagnóstico (Brasileiro: LLA 80, LLA 82, LLA 85 ou Alemão: BFM-86). Foram divididas em três grupos de avaliação: Grupo I (receberam um dos três protocolos brasileiros e eram consideradas como leucemias de alto risco e receberam quimioterapia e profilaxia do SNC com Radioterapia craniana), Grupo II (receberam um dos três protocolos brasileiros e eram consideradas como

leucemias de baixo risco e receberam somente quimioterapia) e Grupo III (protocolo alemão BFM86 e receberam quimioterapia e somente as crianças de alto risco receberam também radioterapia). Após avaliação, 13 crianças (17,1%) não apresentavam anormalidades, porém, entre elas, oito crianças encontravam-se na idade da formação dentária, não nos permitindo dizer que estas não apresentariam anormalidades mais tarde. Em 63 crianças (82,9%) pelo menos uma anormalidade foi encontrada (as três mais frequentes foram: atraso do desenvolvimento dentário, hipoplasia e microdontia). Em 44 crianças, o número de cárie era superior ou igual a quatro, em cada criança, porém este dado pode estar associado aos fatores sócioeconômicos e à higiene oral irregular e inadequada. Avaliação estatística sugere que a quimioterapia tenha sido a principal responsável pelo atraso do desenvolvimento dentário e pela microdontia, havendo correlação entre a intensidade e a frequência dos quimioterápicos empregados. Estudos com maior número de crianças necessita ser feito para confirmação destes achados.

Entre o período de 1974 a 1990, 215 crianças com tumor de Wilms foram tratadas. Destas, 47 foram submetidas à avaliação da função renal (uréia e creatinina sérica, clearance de creatinina com urina de 24 horas, urina tipo I, proteinúria de 24 hs, hemoglobina sérica e ultra som renal) e estudadas clinicamente levando-se em consideração: idade da criança na ocasião da nefrectomia, uso da radioterapia (campo e dose), necessidade de quimioterapia, utilização de antibióticos, medida da pressão arterial e também o tempo de acompanhamento de, no mínimo, de três anos pós-nefrectomia unilateral. Os resultados encontrados mostraram que dez pacientes utilizaram antibióticos nefrotóxicos (9 aminoglicosídeos e 1 anfotericina); todos receberam quimioterapia com 2 ou 3 drogas (actinomicina, vincristina e adriamicina). A radioterapia foi utilizada em 27 crianças (23 abdomen total, uma com dose complementar em loja renal, cinco receberam radioterapia pulmonar). A creatinina sérica foi dosada em 45 pacientes e variou de 0,4 a 0,9 mg/%, o clearance foi feito em 39 casos e variou entre 46 e 160 ml/min e considerado normal quando corrigidos para peso e idade. No exame de urina tipo I, a proteinúria estava elevada em um caso. Ultrassonografia foi realizada para todos os pacientes e em 34 foi normal, em 12 havia vicariância e em uma hidronefrose. A pressão arterial foi avaliada em 38 pacientes e considerada normal para idade. O acompanhamento destes pacientes variou entre 3 a 16 anos pós-nefrec-

tomia unilateral. A mediana foi de cinco anos e, exceto em um caso que foi encontrado proteinúria significativa, os outros pacientes foram considerados com função renal normal.

Em janeiro de 1999 foi criado o grupo "Gepetto" (grupo especializado para pacientes pediátricos com efeitos tardios relacionados ao tratamento oncológico) com a finalidade de se realizar estudos clínico-laboratoriais com os pacientes tratados de câncer na infância. Inicialmente, pacientes com mais de 10 anos do término da terapia estão sendo analisados. Na primeira consulta o paciente é avaliado por um pediatra oncoлогista, uma enfermeira e uma assistente social. Além do resumo do prontuário constando de doses de quimioterapia e ou radioterapia além de informações sobre cirurgias, complicações durante o tratamento, etc, um extenso questionário é aplicado visando abranger aspectos clínicos atuais e também de qualidade de vida (escola, trabalho, planejamento familiar, adaptação frente às seqüelas apresentadas, entre outros). Após a entrevista, os dados dos pacientes são discutidos em reunião multidisciplinar por todos os profissionais que compõem a equipe: endocrinologia pediátrica, ginecologia, nefrologia pediátrica, neurologia pediátrica, cardiologia pediátrica, psiquiatria, psicologia, medicina reparadora, entre outros. No período de Janeiro de 1999 a Maio de 1999, o grupo Geppetto avaliou 68 pacientes à medida que retornavam para controle anual rotineiro. A partir de Junho de 1999 todos os pacientes tratados no período de 1980 a 1989 foram convocados e examinados detalhadamente com cada especialista envolvido com a neoplasia de base do paciente ou de seu tratamento.

A seguir apresentamos alguns tipos de seqüelas mais comumente descritas na literatura, sejam elas clínicas ou psicológicas envolvendo diretamente os pacientes ou seus familiares.

SEGUNDA NEOPLASIA

Indivíduos com história de câncer na infância apresentam 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver um segundo câncer em relação à população normal. O tempo de aparecimento deste segundo câncer não está bem definido, mas 3 a 12 % das crianças desenvolvem nos primeiros 20 anos. Esta variação difere de acordo com a idade, tipo de tratamento proposto no primeiro câncer, diagnóstico do primeiro câncer, condições genéticas propícias para o aparecimento e outros. Pacientes conhecidos como de maior risco são os portadores de:

doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer de ovário, retinoblastoma, tumor de Wilms com história genética, pacientes expostos à radioterapia e agentes alquilantes, pacientes portadores de xeroderma pigmentoso, pacientes com doença de Von Reicklinghausen, com síndrome de Klinefelter, etc.

Nos últimos anos, os pacientes com doença de Hodgkin têm sido os que mais desenvolvem segundo tumor, sejam com doenças hematológicas ou não-hematológicas. Leucemias não-linfocíticas agudas (também chamadas de leucemias mielocíticas agudas -LMA) têm se desenvolvido em incidência de 3 a 7% destes pacientes que receberam radioterapia no sistema linfático e que foram expostos à quimioterapia. Alguns estudos mostram que o tempo de aparecimento varia de 3 meses a 21 anos após o diagnóstico do primeiro câncer (média de 5,5 anos). Tumores não-hematológicos que apareceram nos pacientes que trataram de doença de Hodgkin parecem mostrar relação direta com a radioterapia recebida (campo, dose, entre outros). Os segundos tumores mais comuns nestes pacientes foram tumores ósseos, sarcomas de partes moles, carcinoma de pele e carcinoma de tireóide (média de latência de 9,5 anos a 12 anos com incidência actuarial de 5,8% em 12 anos)^{1-4,6,9,13,16,21}.

Das doenças malignas hematopoiéticas com segundo câncer, a leucemia não-linfocítica aguda é a mais freqüente. Sugere-se que há relação direta com exposição aos agentes quimioterápicos. Estes agentes indutores de leucemias não-linfocíticas agudas são divididos em dois grupos: agentes alquilantes e agentes inibidores de topoisomerase II. Pacientes com tumores de ovário, gastrointestinal, tumores germinativos que foram tratados com agentes alquilantes, tiveram leucemia não-linfocítica aguda em incidência que variou de 5 a 20%^{10,17,24,28,31}.

Dados da literatura nos mostram que a incidência de segundo câncer em pacientes sobreviventes de leucemia linfocítica aguda é bastante baixa, na ordem de 62/100.000 pacientes por ano comparado com 280/100.000 nos pacientes com doença de Hodgkin, sendo o risco cumulativo estimado de 2,5% a 8% em 15 anos do diagnóstico. Entretanto, tem sido mostrado mais recentemente um risco maior de desenvolvimento de leucemia não-linfocítica entre os pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA) expostos a epipodofilotoxinas (um dos agentes do grupo das drogas inibidoras da topoisomerase II) cujo risco cumulativo em seis anos foi de 3,8%. Com estes dados, tem se observado que pacientes com tumores sólidos expostos a esta

droga também desenvolvem leucemia não-linfocítica aguda.

A partir do conhecimento do efeito indutor de leucemia da epipodofilotoxina, alguns estudos mais recentes descreveram outras drogas do mesmo grupo dos inibidores da topoisomerase II levando a efeitos indutores de leucemias semelhantes^{1,3,4,6,9,19,25,29}.

Em 1987, o "LESG" (Late Effects Study Group) publicou um dos primeiros estudos sobre leucemia secundária após exposição a agentes alquilantes, estudando 9.170 pacientes com acompanhamento mínimo de dois anos após o término do tratamento³⁰. Encontraram 22 pacientes que desenvolveram leucemia como segunda neoplasia. A probabilidade acumulada em 20 anos de aparecimento de leucemia como segunda neoplasia foi de 0,8% a 4,2% (para pacientes com doença de Hodgkin). As drogas alquilantes mais utilizadas e relacionadas às leucemias foram procarbazida (48%), mostarda nitrogenada (36%), nitrosuréia (24%) e mais raramente: clorambucil, ciclofosfamida e doxorubicina. Do total de 9.170 pacientes analisados, 61% não usaram agentes alquilantes, 10% dos pacientes usaram uma das drogas acima, 7% duas, 10% três, 7% quatro, 5% utilizaram cinco ou mais drogas. O intervalo entre o início do tratamento e o aparecimento da leucemia foi de 2,6 a 12 anos (mediana de 3,5 e média de 5,1 anos).

Ingran *et al.*¹⁴ descreveram um dos primeiros trabalhos fazendo referência entre a associação da exposição dos inibidores da topoisomerase e leucemias secundárias. Os pacientes estudados foram aqueles portadores de linfoma não-Hodgkin e leucemias linfocíticas agudas de células T expostos à teniposide (VM26), além de doxorubicina e ciclofosfamida. Entre 261 pacientes estudados, foram descritos oito pacientes que desenvolveram LMA. A incidência actuarial em sete anos foi de 7,8%.

Em 1991 e 1993 dois trabalhos foram descritos relacionando o uso do VP16 (etoposide) em pacientes portadores de tumores de células germinativas^{23,33}. Estes dois trabalhos mostraram a importância da dose cumulativa, estando relacionada ao aparecimento da leucemia secundária.

Também em 1991, Pui *et al.*²⁷, ao analisarem pacientes portadores de leucemias linfocíticas agudas expostas ao VP16, que desenvolveram leucemia secundária, encontraram entre 734 crianças tratadas por LLA que o risco para todos os pacientes deste grupo foi de 3,8%. Para as crianças que receberam VP16 duas vezes por semana foi de 12,3% e uma vez por semana foi de 12,4%, e para as pacien-

tes que não usaram o VP16, ou que receberam somente na indução ou manutenção com intervalos de 15 em 15 dias, a incidência foi de 1,6%. Este trabalho mostra que a lesão do DNA descrita e a associação com leucemia secundária está ligada também à frequência em que o DNA é exposto ao inibidor da topoisomerase e não somente à intensidade da dose.

Leucemia secundária no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer

No Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, no período de 1985 a 1997, oito pacientes desenvolveram leucemias consideradas secundárias à exposição de quimioterapia (recebidas no primeiro tratamento) e uma paciente com leucemia considerada como segunda neoplasia. Duas pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) foram tratadas com protocolo brasileiro para LLA-alto risco, protocolo este que contém VP16 com intensidade de exposição na manutenção, semelhante aos pacientes tratados na mesma época no Hospital St Judes e descritos por Pui. Quatro pacientes com tumores ósseos: três portadoras de Osteossarcoma e uma portadora de Sarcoma de Ewing; um paciente com Histiocitose, e um paciente com Retinoblastoma.

Uma paciente desenvolveu leucemia como segunda neoplasia, pois o primeiro câncer foi diagnosticado quatro anos antes como sendo um sarcoma de dedo da mão. Não a descrevemos como leucemia secundária e sim como um segundo câncer, pois a criança não recebeu quimioterapia na ocasião do primeiro câncer por tratar-se de um sarcoma de baixo grau de malignidade e ter sido totalmente ressecada (na ocasião do diagnóstico da leucemia não foi possível o estudo genético e molecular).

Em geral, as leucemias não-linfocíticas secundárias à exposição de quimioterapia (como já descrito acima) têm como característica serem morfológicamente classificadas como padrão FAB M4 ou M5. FAB significa French-American-British, grupo este que padronizou os subtipos das leucemias linfocíticas e não-linfocíticas agudas de acordo com critérios morfológicos. As M3 são chamadas de promielocíticas porque provêm de promieloblastos, as M4 de mielomonocíticas e as M5 de monocíticas. Em pacientes com diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans, a morfologia da leucemia secundária mais comumente descrita na literatura é do tipo FAB-M3. Um dos nossos pacientes com leucemia secundária tinha como primeiro diagnóstico Histiocitose, foi tratado com o protocolo cooperativo internacional para Histiocitose,

recebendo entre outras drogas o VP16 e desenvolveu uma LMA-M3 (este caso foi descrito na literatura¹⁹).

Qualidade de vida nos pacientes após o término do tratamento do câncer

O papel do pediatra oncologista não termina com o tratamento do câncer. Sobreviventes do câncer infantil devem ser acompanhados durante sua adolescência e mesmo na vida adulta. A essência é lembrar que estes pacientes continuam se desenvolvendo tanto física como emocionalmente durante o período pós-terapia. Devemos utilizar vários parâmetros clínicos e laboratoriais para acompanhar aspectos ligados aos sistemas endócrinos, respiratórios, renal, cardíaco, entre outros, mas também devemos utilizar recursos que avaliem as funções ligadas a aspectos emocionais e sociais. O desafio para o pediatra oncologista deve ser que, uma vez o paciente estando curado, este se encontre completamente integrado à sociedade.

Aspectos relacionados ao paciente

O câncer altera, de várias formas a vida da criança. Alguns efeitos estão relacionados diretamente aos aspectos psicológicos durante o curso da doença ou do tratamento, porém a etiologia destes efeitos ainda não está totalmente clara. Piora da função psicológica pode ser secundária a toxicidade do tratamento ou atribuída a desmotivação por perda de energia. As seqüelas psicológicas, tais como diminuição no desempenho escolar ou social, podem resultar de déficits neuropsicológicos, atribuídos a toxicidades, da quimioterapia ou do isolamento que o paciente sofreu, imposto pela doença ou tratamento. Os artigos publicados na literatura descrevem as seqüelas neuropsicológicas através de vários aspectos de acordo com o diagnóstico, tratamento e idade da criança.

Os autores têm mostrado que as crianças tratadas de câncer têm uma maior incidência de problemas relacionados à escolaridade do que as demais crianças. Por exemplo, crianças tratadas por leucemia que receberam radioterapia apresentam menor desempenho escolar, piora na concentração, menos energia, maior inibição, menor coragem para tentar novas coisas, menos emoção. Um trabalho realizado com as crianças tratadas de leucemia, mostrou que 50% delas apresentam problemas de aprendizado após cinco anos do término do tratamento, e 61% apresentaram concentração diminuída¹⁵. Desajustes psicológicos parecem ser relativamente independentes da morbidade do tratamento sofrido, porém aspectos ligados ao de-

sempenho escolar estão claramente associados aos dias que deixaram de frequentar salas de aula. As crianças nestes casos tendem a mostrar sintomas de depressão e os trabalhos geralmente associam esses sintomas com o período de hospitalização durante o tratamento.

Diante dos aspectos relacionados no tratamento e suas interligações com a qualidade de vida dos pacientes curados, estudos^{7,12} têm sido propostos para uniformizar os critérios utilizados permitindo “quantificar” os achados relacionados ao desempenho neuropsicológico destes pacientes e o tratamento preconizado previamente. Alguns resultados encontrados utilizando estes critérios uniformes de avaliação têm sido comparados com estudos feitos em pacientes adultos acometidos e curados de câncer e, pode-se dizer que em pediatria os estudos são mais animadores e mais conclusivos. O progresso neste caso se deve à metodologia complexa empregada para avaliação tais como: os estudos apresentam questões objetivas, as análises são feitas com critério de análise multivariada, com aplicação de scores bem definidos e o tratamento estatístico destes estudos são bastante severos.

Devemos, como pediatras oncologistas, nos perguntar do por quê medir a qualidade de vida. As seqüelas encontradas nos últimos 30 anos e o avanço no tratamento têm mostrado que estes curados esperam viver com menos seqüelas possíveis. Perguntamos a nós mesmos: sem medidas precisas como avaliar algumas seqüelas? O que é melhor? Ficar estéril ou apresentar limitações devido à seqüelas cardíacas? Somente os pacientes podem responder e, para tanto, os estudos futuros devem ser bem desenhados para oferecer aos oncologistas respostas e meios de se avaliar o preço da cura sem comprometer o índice de sucesso já alcançado.

Kanabar *et al.*, em 1995¹⁸, com o objetivo de avaliar a qualidade de vida em pacientes curados após transplante autólogo de medula óssea, analisaram seus pacientes em relação aos sinais e sintomas apresentados. Esses pacientes foram submetidos a altas doses de quimioterapia e apresentavam uma expectativa de morte bastante grande. Neste estudo, 81 pacientes que receberam tratamento com auto-transplante (ATMO) e 30 pacientes foram avaliados (15 tinham menos de 14 anos na ocasião do transplante e estavam em média quatro anos após transplante). Entre os 15 pacientes com mais de 15 anos, na época do transplante, em média encontravam-se a sete anos pós-transplante. Entre os 30 pacientes, a doença de base foi: neuroblastoma em sete,

rabdomiossarcoma em cinco, sarcoma de Ewing em seis, linfoma não-Hodgkin em quatro, doença de Hodgkin em duas, LLA em quatro, tumor de Wilms em uma e tumor de células germinativas em um paciente. Dez pacientes apresentaram alterações quanto à sensação ou mobilidade. Na avaliação de sensação, quatro pacientes apresentaram alguma dificuldade visual necessitando óculos ou alguma dificuldade auditiva com necessidade de aparelhos. Quando avaliados em relação à mobilidade, seis pacientes não conseguiam andar, correr, pular tão rápido quanto pessoas da mesma idade. Todos os pacientes, exceto um, apresentaram bom desempenho para com os cuidados consigo mesmo: comer, beber, banhar-se, vestir-se higiene pessoal. Na avaliação em relação à dor, em sete pacientes a dor foi considerada ocasional não interferindo nas tarefas do dia a dia e não requerendo analgesia. Um paciente requeria analgesia freqüente e um paciente, apesar da analgesia, encontrava-se incapacitado para as atividades diárias. Avaliando o estado emocional, cinco pacientes encontravam-se ocasionalmente deprimidos ou de mau humor e dois encontravam-se freqüentemente deprimidos ou de mau humor.

Impacto no planejamento familiar

Experiências clínicas têm mostrado que o planejamento familiar é afetado após o diagnóstico de uma criança com leucemia ou outros tipos de câncer. Alguns estudos mostram famílias que ainda não haviam considerado o número de filhos completos, sendo que o aparecimento de uma doença crônica em um dos filhos fez com que todo planejamento fosse revisto. Tem sido descrito, em famílias onde um dos filhos é acometido por doenças geneticamente transmissível⁸, que os pais diminuem o número de nascimento em sua família após o nascimento de uma criança com doença geneticamente transmissível. Outros estudos mostram que, com a morte de uma criança, os pais tentam substituir este filho tendo outro filho. Esta decisão tomada com o intuito de substituição é, em geral, deliberadamente planejada como tentativa para se resolver a perda do filho que morreu^{5,26}.

No Hospital Sophia, na Universidade de Erasmus, em Rotterdam, Van Dongen-Melman e colaboradores (1995)³² analisaram 130 mães e pais em 68 famílias, enfatizando o planejamento familiar após o acometimento de leucemia aguda em um dos filhos. Setenta e cinco por cento (97 pais) disseram não ter havido mudança no planejamento familiar. Um ou os dois pais (33= 25%),

em um terço das famílias, mostraram que houve mudança no planejamento em consequência do diagnóstico de LLA. Dentre os 33 pais que mudaram de planos, em 24 houve intenção de não ter mais filhos por diversos motivos: desde medo de correr o risco da doença acometer outro filho e voltar todo sofrimento já vivido como também o sentimento de que um filho não substitui o outro. Entre os 33 que mudaram de planos, em 11 houve a intenção de ter mais filhos cujos motivos variaram desde o sentimento de que a família ficaria muito pequena caso o filho doente morresse, ou mesmo que eles queriam ter outros filhos, independentemente dos riscos e das circunstâncias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrieu JM, Ibrah N, Payen C *et al.*: Increased risk of secondary acute nonlymphoblastic leukemia after extended field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:1148-1154.
- Blayney DW, Longo DL, Young RC, *et al.*: Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1987; 316:710-714.
- Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA: Late effects of childhood cancer and its treatment. *In: Principles and practice of pediatric oncology*, third edition, edited by Philip A. Pizzo and David G. Poplack. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1997; P. 1303-1329
- Boivin JF, Hutchison GB, Lyden M *et al.*: Secondary primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:233-241.
- Cain AC, Cain BS. On replacing a child. *J Am Acad Child Psychiatr* 1964; 3, 443-456.
- Devereux S, Selassie G, Vaughan Hudson G *et al.*: Leukaemia complicating treatment for Hodgkin's disease. The experience of the British National Lymphoma Investigation. *Br Med J* 1990; 301:1077.
- Feeny D, Furlong W, Barr RD, *et al.* - A comprehensive multi-attribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):923-928.
- Frets PG, Duivenvoorden HJ, Verhage F, Niermeijer MF, Van den Berge SMM, Galjaard H. Factors influencing the reproductive decision after genetic counseling. *Am J Med Genet* 1990; 35:496-502.
- Glicksman AS, Pajak TF, Gottlieb A *et al.*: Second malignant neoplasms in patients successfully treated for Hodgkin's disease. A Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1035-1044.
- Greene MH, Boice JD Jr, Greer BE, *et al.*: Acute non-lymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982; 307:1416-1421.
- Greenberg AS, Kazak AE, Meadows AT- Psychologic functioning in 8-16 year old cancer survivors and their parents. *J Pediatr*: 1989; 114-488.
- Goodwin DA, Boggs SR, Graham-Pole J. Development and validation of the pediatric oncology Quality of Life Scale. *Psychol Asses* 1994; 6: 321-328.
- Henry-Amar M, Dietrich PY: Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:369-387.
- Ingram L, Mott MG, Mann JR. Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukemia with the UKCCSG regimens. *Br J Cancer* 1987; 55:463-466.
- Jannoun L, Chessels JM- Long-term psychological effects of childhood leukemia and its treatment. *Pediatr Hematol-Oncol* 1987; 4: 292-308.
- Kaldor JM, Day NE, Band P, *et al.*: Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: An international collaborative study among cancer registries. *Int J Cancer* 1987; 39:571-585.
- Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, *et al.*: Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322:7.
- Kanabar DJ, Attard-Montalto S, Saha V, Kingston JE, Malpas JE and Eden OB. Quality of life in survivors of childhood cancer after megatherapy with autologous bone marrow rescue. *Pediatr Hematology and Oncology*, 1995; 12: 29-36.)
- Lopes LF, de Camargo B. Secondary acute promyelocytic leukemia after treatment with etoposide for langerhans cell histiocytosis. *Med Ped Oncol* 1999; 32 (4):315.
- Marceno SR, de Camargo B, Bianchi A. Avaliação da função renal após nefrectomia unilateral em crianças portadoras de tumor de Wilms'. *Acta Oncol Bras* vol 1995; 15(3):99-102.
- Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, *et al.*: Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: Treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:477.
- Minicucci EM, Lopes LF, Dib LL. *Odontological abnormalities after ALL treatment in childhood*. 3rd International Conference of Long Term Complication (abstr 30), Niagara, USA, June 1994.
- Pedersen-Bjergaard J, Hansen SW, Larsen S, *et al.* Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. *Lancet* 1991; 338:359-363.
- Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Mygind H, *et al.*: Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 1985; 103:195-200.
- Pedersen-Bjergaard J, Larsen SO: Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, pre-leukemia, and acute myeloproliferative syndrome upto 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982; 307:965-971.
- Poznanski EO. The replacement child, a saga of unresolved parental grief. *J Pediatr*, 1972; 81, 1190-1193.
- Pui Ch, Ribeiro RC, Hancock ML, *et al.* Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl j Med* 1991; 325: 1682-1687.
- Reimer RR, Hoover R, Fraumeni JF, *et al.*: Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N Engl J Med* 1977; 297:177.
- Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, *et al.*: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318:76.
- Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, *et al.* Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *JNCI* 1987; 78(3): 459-464.

31. Valagussa P, Tancini G, Bonadonna G: Second malignancies after CMF for resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:1138-1142.
32. Van Dongen-Melman, JEWM, De Groot, a Verhulst FC. Impact of childhood leukemia on family planning. *Pediatr Hematology and Oncology* 1995; 12:117-127.
33. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, et al.: Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphocytic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol* 1993; 11:209-217.