



Revisão

## Protocolo de seguimento e revisão da literatura: sequelas endócrinas em longo prazo após tratamento de doença oncológica na idade pediátrica



Eduarda Resende<sup>a,\*</sup>, Margarida Ferreira<sup>b</sup>, Maritza Sá<sup>c</sup> e Silvestre Abreu<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Interna de Formação Específica de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>b</sup> Assistente Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>c</sup> Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

<sup>d</sup> Diretor de Serviço de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 2 de outubro de 2014

Aceite a 24 de novembro de 2014

On-line a 15 de junho de 2015

*Palavras chave:*

Carcinoma  
Radioterapia  
Quimioterapia  
Criança  
Sequelae  
Endócrinas

### R E S U M O

Nas últimas três décadas a taxa de sobrevivência de crianças diagnosticadas com neoplasia maligna aumentou dramaticamente e resultou numa grande população de sobreviventes de doença oncológica na idade pediátrica. Atualmente, com a ajuda de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e outros tratamentos, estima-se uma taxa de sobrevivência global aos cinco anos de cerca de 80%.

No caso concreto de Portugal existem por ano cerca de 350 novos casos de cancro em crianças e adolescentes até 18 anos e a taxa de sobrevivência é de cerca de 75%.

Assim, impõe-se saber reconhecer e tratar os efeitos secundários dos tratamentos empregados, tanto precoces como tardios; os problemas endócrinos encontram-se entre os mais frequentes, com repercussão em nível de crescimento, puberdade, fertilidade, composição corporal, densidade mineral óssea e da glândula tiroidea.

O objetivo dos autores é fazer uma breve revisão da literatura no que diz respeito às sequelas endocrinológicas em longo prazo dos vários tipos de tratamento e estabelecer um esquema de rastreio e seguimento para esses doentes.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Follow-up guidelines and literature review: late endocrine sequelae after treatment of oncologic disease in pediatric age

### A B S T R A C T

In the last three decades the survival rate of children diagnosed with cancer improved dramatically, resulting in a large population of childhood cancer survivors. Currently, with the help of chemotherapy, radiotherapy, surgery and other treatments the global 5-year survival rate approaches 80%.

In the case of Portugal there are about 350 new cases of cancer diagnosed in children between 0 and 18 years and the survival rate is about 75%.

So it must be able to recognize and treat the therapy-related early and late effects; the endocrine disturbs are very frequent, with repercussion in growth, puberty, fertility, corporal composition, bone density and thyroid gland.

The aim of the authors is to do a brief revision of the literature regarding the late endocrine sequelae of the several kinds of treatments and to establish a screening and follow-up scheme to these patients.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Keywords:*

Carcinoma  
Radiotherapy  
Chemotherapy  
Child  
Sequelae  
Endocrine

\* Autor para correspondência: Avenida do Amparo, Edifício Monumental Residence, 1B-AA, 9000-783 Funchal. Tel.: +919387755.  
Correio eletrónico: edu.bene84@gmail.com (E. Resende).

## Introdução

A patologia oncológica pediátrica é a primeira causa de morte não acidental nas crianças em Portugal. Estima-se que sejam diagnosticados cerca de 350 novos casos por ano e que a taxa de sobrevivência ronde os 75% (dados do Portal de Oncologia Pediátrica [Pipop]).

O registo Eurocare-5,<sup>1</sup> que monitora a sobrevivência à patologia oncológica, evidencia que os avanços nas terapêuticas antineoplásicas resultaram num aumento de sobrevivência em longo prazo. No entanto, essas mesmas terapêuticas não são inócuas e finalizado o tratamento impõe-se a necessidade de monitorar os doentes para detectar precocemente efeitos secundários, que poderão aparecer anos e até décadas após o seu término.

A patologia endócrina está entre as patologias mais frequentemente encontradas nos sobreviventes de cancro: um estudo recente,<sup>2</sup> que usa os Long-Term Follow-Up Guidelines for Survival of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers of Children's Oncology Group (COG-LTFUG), reporta alterações endócrinas em cerca de 58% dos doentes tratados. As COG-LTFUG<sup>3</sup> foram inicialmente desenvolvidas em 2003 com o objetivo de propor recomendações de vigilância em sobreviventes de patologia oncológica na idade pediátrica, de acordo com o risco inerente a cada caso. Para isso baseiam-se em vários parâmetros, como a idade e o sexo da criança, o tipo de neoplasia maligna primária, o tratamento efetuado, os potenciais efeitos adversos em longo prazo e o tempo decorrido após término da terapêutica. Só deverão ser usadas pelo menos dois anos após a finalização da terapêutica antineoplásica e o seu objetivo não é fazer um seguimento relacionado com a neoplasia maligna primária, mas sim com possíveis sequelas em longo prazo dos tratamentos aplicados.

Assim, o objetivo dos autores é fazer uma breve revisão das sequelas endócrinas em longo prazo inerentes a diferentes tipos de tratamento e elaborar um protocolo de rastreio e seguimento de crianças sobreviventes de doença oncológica.

## Sequelas hipotálamo-hipofisárias

A irradiação craniana tem várias sequelas no nível do hipotálamo e da hipófise, sobretudo em crianças mais novas (não se aconselha a crianças com menos de três anos). Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a patologia mais frequentemente associada a tratamento com radioterapia (RT) craniana nessa faixa etária; no entanto, outros tumores que impliquem irradiação corporal total como preparação para transplante de medula óssea são também uma causa importante de RT craniana nessas faixas etárias.

Os efeitos secundários da RT dependem da dose total, do número de fracionamentos, do tempo de recuperação tecidual entre doses (é aconselhável < 2 Gy por sessão e não mais de cinco sessões semanais) e do local a irradiar.<sup>4,5</sup>

A secreção de hormônio de crescimento (GH) é a mais sensível à radiação, seguida das gonadotrofinas, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do hormônio tirotrófico (TSH).<sup>5</sup>

### Déficit de hormônio de crescimento

Pode dever-se tanto à RT como a efeito direto de tumor do SNC (por efeito de massa ou por tratamento cirúrgico). Tumores que necessitem de doses muito elevadas de RT, como o meduloblastoma ou o glioma ótico, têm um risco de déficit de GH muito elevado nos 10 anos após a terapêutica<sup>6</sup>. O déficit de GH é dependente da dose e do tempo: quanto maior é a dose de radiação e quanto mais tempo tiver passado desde a sua administração, maior o risco de déficit de GH<sup>6</sup>. No entanto, o déficit de GH pode aparecer com doses totais tão baixas como 10 a 12 Gy.<sup>7</sup>

A irradiação corporal total associada a transplante de medula óssea é empregue em diversas neoplasias e é também uma causa importante de déficit de GH.<sup>8</sup>

No entanto, o déficit de GH não é a única causa implicada nas alterações do crescimento: a má nutrição tão comum nesses doentes, as lesões da coluna vertebral (por RT à espinal medula em tumores como meduloblastomas eependimomas), a corticoterapia e períodos de imobilização prolongada, disfunção tiroidea associada e eventualmente a presença de puberdade precoce são todos fatores que influenciam a estatura final da criança.<sup>9</sup> Os efeitos da quimioterapia são controversos: alguns estudos demonstraram que a QT associada à RT espinal agrava as expectativas de estatura na idade adulta.<sup>10,11</sup>

A RT espinal provoca muitas vezes uma diminuição irreversível do crescimento vertebral, o que poderá alterar as proporções corporais<sup>12</sup> – alterações no quociente entre a estatura em ortostatismo e na posição de sentado.

É aconselhado monitorar a cada seis meses o crescimento, a altura, o peso, o índice de massa corporal (IMC) e o estado pubertário e seguir a criança até atingimento da altura final prevista.

Se se altera a velocidade de crescimento (< 4 a 5 cm por ano) e/ou a criança segue um percentil inferior ao 3 ou existe cruzamento de percentis, terá indicação para efetuar doseamento de *Insulin-like growth-factor* (IGF-1), *Insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP3), função tiroidea, Raios X de mão e punho não dominantes (idade óssea) e prova de estimulação de GH quando necessário.<sup>13</sup>

A prova padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH é a prova de hipoglicemia insulínica<sup>14</sup>. No entanto, há quem pondere se os estudos de secreção espontânea de GH (níveis médios de GH nas 24 horas, análise de pulsatilidade) poderiam ser mais úteis que os testes farmacológicos clássicos; existe até uma forma de déficit parcial de GH denominada *disfunção neurosecretora de GH* e que se caracteriza por uma resposta normal aos testes de estímulo, mas com diminuição da secreção espontânea de GH, notadamente em alturas de maior demanda, como é o caso da puberdade.<sup>15</sup>

De recordar que a prova de hipoglicemia insulínica não é aconselhável em crianças mais novas ou em risco de ter convulsões. Assim, se a prova de hipoglicemia insulínica não puder ser executada (risco da criança ou falta de apoio com monitoração cardíaca e pessoal treinado), então a dedução da carência de GH deverá ser feita com outros dados, notadamente informação relativa à história clínica, corte de percentis e dados analíticos (IGF-1) e imagiológicos (idade óssea).

De acordo com o consenso de 2003<sup>16</sup>, a falta de resposta num único teste em doentes que tenham recebido RT craniana é suficiente para estabelecer o diagnóstico de déficit de GH; no entanto, os pontos de corte estabelecidos (10, 5 ou 3 ng/ml), a sua interpretação e a sua utilidade diagnóstica são temas bastante controversos.<sup>17</sup>

Se há indicação para instituir tratamento com GH, deve esperar-se pelo menos dois anos após fim do tratamento antineoplásico e a dose a administrar é entre 0,025 e 0,035 mg/Kg/dia.<sup>18</sup>

É sempre importante recordar que o tratamento com GH está contraindicado nos casos de neoplasia ativa; um trabalho<sup>19</sup> baseado no *Childhood Cancer Survivor Study* concluiu que os sobreviventes de cancro tratados com GH não têm maior risco de recidiva dos seus tumores primários nem de mortalidade, embora tenham maior risco de segundas neoplasias, especialmente aqueles com antecedentes de leucemias ou linfomas. Outro estudo, o *National Cooperative Growth Study* (NCGS),<sup>20</sup> chega a uma conclusão semelhante, embora em ambos a radioexposição tenha sido considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento dessas segundas neoplasias. O risco de segundas neoplasias parece diminuir à medida que aumenta o tempo de seguimento.

### Déficit de gonadotrofinas e puberdade precoce

Embora o atraso pubertário observado nestes doentes seja mais frequentemente devido a lesão das gônadas, a RT craniana (efeito dose-dependente) pode produzir também déficit de hormônio libertadora das gonadotrofinas (GnRH) e consequente déficit de gonadotrofinas. Paradoxalmente, enquanto doses mais altas (> 50 Gy) podem dar déficit de gonadotrofinas, doses mais baixas podem precipitar uma puberdade precoce.<sup>4,5,21</sup> A prevalência da deficiência de gonadotrofinas aumenta com o tempo desde o fim da RT, sendo o segundo déficit hipofisário mais comum.

Se atraso pubertário (ausência de telarca aos 13 anos nas meninas e volume testicular inferior aos 4 ml aos 14 anos nos meninos), deve ser pedida uma avaliação hormonal que inclua determinação de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteoestimulante (LH), estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH.<sup>13</sup> Se houver níveis baixos de estradiol ou testosterona e de FSH e LH, acompanhados de ausência de resposta ao estímulo com GnRH, temos o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico.

O tratamento consiste na administração de hormônios sexuais; nas meninas usam-se estrogêneos em doses crescentes durante cerca de dois anos e depois associa-se progesterona durante 12 a 14 dias do ciclo. A fertilidade posterior poderá ser possível com a administração de FSH e gonadotrofina coriônica humana (hCG). Nos meninos existem diversas pautas de tratamento: há quem recomende a estimulação prévia testicular com hCG e FSH recombinante durante dois anos, com controle do tratamento por meio da medição do volume escrotal e peniano, da testosterona plasmática e da espermatogênese.<sup>22</sup> Após dois anos deve suspender-se a hCG e a FSH e administrar-se testosterona (intramuscular ou transdérmica); há também quem preconize a administração de testosterona sem tratamento prévio com hCG e FSH.<sup>23</sup>

Quanto à puberdade precoce (definida como aparecimento de caracteres sexuais secundários em meninas com menos de oito anos ou meninos com menos de nove anos), doses abaixo de 50 Gy podem provocá-la, especialmente quando a irradiação é aplicada em crianças mais novas. Com doses de 18 a 24 Gy empregues antigamente na profilaxia das recidivas das leucemias linfocíticas agudas, a puberdade precoce produzia-se quase exclusivamente em meninas; com doses maiores (25 a 50 Gy) poderia afetar ambos os sexos.<sup>5</sup> Pressupõe-se que o mecanismo subjacente seria a lesão dos neurônios hipotalâmicos gabaérgicos, com consequente diminuição dos estímulos inibitórios e ativação prematura dos neurônios produtores de hormônio libertador de gonadotrofinas (GnRH).<sup>5</sup> A puberdade precoce pode também ser a forma de apresentação de alguns tumores cerebrais, como hamartomas diencefálicos, craneofaringeomas, gliomas ópticos, astrocitomas hipotalâmicos e germinomas.

No tratamento da puberdade precoce central usam-se os análogos de GnRH, que ao estimular continuamente os gonadotrofos hipofisários (em vez de uma estimulação cíclica) provocam uma dessensibilização dos mesmos e assim diminuem a secreção de LH e FSH e consequentemente de hormônios sexuais.

Os estrogêneos são de uma importância vital no crescimento e na maturação ósseas; a inibição da síntese de estradiol com o uso de inibidores da aromatase pode provocar um atraso na maturação óssea e assim promover o crescimento. No entanto, esses fármacos normalmente só se usam em situações muito específicas de puberdade precoce não dependente de gonadotrofinas.

Na suspeita de puberdade precoce os doseamentos hormonais a pedir são também LH, FSH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH (sendo que um pico de LH superior a 5 mUI/ml caracteriza uma puberdade precoce central). A idade óssea também deve ser pedida nesses doentes.<sup>13</sup>

Há que ter em atenção que o início da puberdade pode acelerar a velocidade de crescimento, mascarar uma concomitante

deficiência de GH e comprometer gravemente a altura final. Nesses casos será necessária terapêutica simultânea com GH e análogos de GnRH.

### Insuficiência suprarrenal secundária

A secreção de ACTH é bastante radiorresistente e raramente aparece com doses de RT inferiores a 24 Gy;<sup>24</sup> com doses inferiores a 50 Gy a prevalência de déficit de ACTH é de 3 a 8%; doses acima dos 50 Gy aumentam a prevalência para 27 a 35% de déficit de ACTH aos 15 anos após a irradiação.<sup>4,5,25-27</sup>

Uma diminuição transitória dos níveis de ACTH observa-se frequentemente em doentes com tumores cerebrais, devido ao frequente uso de corticoterapia durante longos períodos.<sup>28</sup>

Deve ser pesquisada anualmente história sugestiva de insuficiência suprarrenal, como anorexia, desidratação, hipoglicemias, letargias e hipotensão. Deve ser pedido um cortisol plasmático matinal pelo menos até 15 anos após o término da terapia.<sup>13</sup> Se o cortisol matinal for inferior a 10 ug/dl, pode ser necessário efetuar uma prova que avalie a reserva de ACTH.<sup>13</sup>

Embora a prova padrão-ouro para avaliar a deficiência de ACTH seja a de hipoglicemia insulínica, está contraindicada em doentes com história de convulsões – o que vai eliminar a maior parte dos doentes submetidos a RT craniana por tumores cerebrais.

### Hipotiroidismo central

É muito menos frequente que o hipotiroidismo primário e caracteriza-se por níveis baixos de T4 livre e níveis normais ou diminuídos de TSH. Esse eixo parece ser o menos sensível à radiação; doses de 18 a 24 Gy não alteram o eixo tireoideo e as doses habitualmente empregadas (< 50 Gy) determinam apenas 3% a 6% de hipotiroidismos centrais.<sup>4,25,26</sup> O tratamento é o mesmo que no hipotiroidismo primário: administração de levotiroxina por via oral.

### Hiperprolactinemia

Pode observar-se também como consequência de RT craniana, associada ou não a déficit de gonadotrofinas. É mais prevalente em mulheres adultas e com doses de irradiação elevadas; nas crianças, a sua prevalência é inferior a 5% e quando existe hiperprolactinemia os valores de prolactina geralmente não são muito elevados (< 100 ng/ml).<sup>29</sup> Normalmente a sua repercussão clínica é praticamente nula e só se detecta por controle analítico de rotina. O tratamento só é necessário se os valores forem elevados ou se houver clínica (atraso pubertário nas crianças, impotência e ginecomastia nos adolescentes do sexo masculino e galactorreia e irregularidades menstruais nas adolescentes do sexo feminino).

### Sequelas no nível das gônadas

A RT e quimioterapia (QT) afetam frequentemente as gônadas e o sexo masculino geralmente é o mais afetado.

Existem alguns fármacos quimioterápicos com conhecida toxicidade gonádica:<sup>30</sup>

Alto risco: ciclofosfamida, ifosfamida, clormetina, busulfan, mel-falan, procarbazona e clorambucil. Risco intermediário: cisplatina, carboplatina e doxorubicina. Baixo risco: vincristina, metotrexato, dactinomicina, bleomicina, mercaptopurina e vinblastina.

Quanto à RT, pode causar dano irreversível, tanto para o desenvolvimento pubertário normal como para a fertilidade.

## Ovários

Os ovários são mais resistentes aos efeitos da radiação do que os testículos; o efeito da radiação depende da dose e da idade da doente. Os ovários parecem ser mais sensíveis à radiação nos extremos da vida reprodutiva: em meninas e em mulheres acima dos 40 anos, doses tão baixas como 6 Gy podem causar ausência de puberdade/amenorreia primária e insuficiência ovariana, respectivamente.<sup>31</sup> Doses superiores a 20 Gy produzem quase sempre insuficiência ovariana permanente.<sup>32</sup> A RT abdominal, pélvica ou da espinal medula, tem também maior risco de insuficiência ovariana, especialmente se ambos os ovários se encontrarem dentro do campo de irradiação. Se se combinar esse tratamento com QT, o risco de disfunção ovariana também aumenta.<sup>31</sup> Para além disso, as mulheres submetidas a irradiação corporal total têm maior risco de abortamentos espontâneos, partos prematuros e recém-nascidos leves para idade gestacional.<sup>33</sup>

Também no que diz respeito à QT os ovários são menos sensíveis do que os testículos; no entanto, a presença de uma função ovariana normal ao terminar a QT não deve ser interpretada como prova irrefutável de que não houve lesão ovariana: a menopausa precoce e a infertilidade são mais frequentes em mulheres sobreviventes de cancro na idade pediátrica, especialmente aquelas que receberam RT abdominal e QT com agentes alquilantes.<sup>34</sup>

Quanto à clínica, se o tratamento é feito antes do início da puberdade pode ocorrer atraso pubertário, ausência de menarca ou irregularidades menstruais. Se o tratamento é feito após a puberdade, pode observar-se amenorreia secundária ou insuficiência ovariana prematura; num estudo<sup>35</sup>, descreve-se um risco relativo muito aumentado de insuficiência ovárica prematura em mulheres que receberam tratamento oncológico na infância ou adolescência em comparação com as suas irmãs.

O rastreio de disfunção ovariana faz-se por meio da história clínica (amenorreia primária ou secundária, irregularidades menstruais ou dificuldade em engravidar) e estadiamento dos caracteres sexuais secundários de acordo com os critérios de Tanner.<sup>13</sup>

Devem fazer-se determinações de LH, FSH, prolactina e estradiol aos 13 anos ou antes se clinicamente indicado por atraso/paragem da puberdade; essa determinação deve ser continuada anualmente até atingimento do desenvolvimento pubertário completo. Além disso, após a puberdade essas doentes também têm maior risco de menopausa precoce, pelo que na presença de clínica sugestiva também deve ser feita esta determinação analítica e pode-se ponderar-se também uma ecografia pélvica (útero-anexial).<sup>13</sup>

Quanto à preservação da fertilidade, a taxa de êxito da criopreservação de oócitos não fertilizados é muito baixa; além disso, a estimulação hormonal necessária antes da extração dos oócitos pode atrasar a terapêutica da patologia neoplásica de base. No entanto, a criopreservação de tecido ovariano é um método a ser investigado.<sup>36</sup>

## Testículos

Existem dois tipos de repercussões: sobre a espermatogênese e sobre a produção de androgêneos. As células germinativas são mais sensíveis tanto à RT como à QT. A duração da azoospermia relaciona-se provavelmente com o número de células germinativas destruídas: doses maiores que 0,3 Gy causam azoospermia transitória, enquanto que doses superiores a 8 Gy causam azoospermia permanente<sup>31</sup>. A disfunção das células germinativas com infertilidade sequelar associa-se a redução do volume testicular, aumento da concentração de FSH e diminuição dos níveis de inibina B.<sup>37</sup> As células de Leydig são mais resistentes à radiação, mas doses elevadas condicionam também a produção de testosterona e essas células são mais sensíveis aos efeitos da RT no período puberal.<sup>31</sup>

Relativamente à QT, também os agentes alquilantes são os fármacos quimioterápicos de maior risco e mais uma vez as células germinativas são mais afetadas do que as células de Leydig. Estima-se que entre 10% a 57% dos doentes do sexo masculino tratados com agentes alquilantes tenham níveis de LH e FSH elevados.<sup>32</sup> Doentes tratados com doses cumulativas de ciclofosfamida superiores a 7,5 g/m<sup>2</sup> têm alto risco de toxicidade gonadal.<sup>38</sup> Os mecanismos implicados na alteração testicular são a destruição do ADN das células germinativas e a alteração na sua diferenciação. Essas células podem ser lesionadas em qualquer idade;<sup>31</sup> na puberdade avançada existe elevação das gonadotrofinas e a azoospermia manifesta-se no fim do desenvolvimento pubertário.

Na doença de Hodgkin a maioria das crianças tratadas com procarbazina associada a fármacos alquilantes, como o clorambucil, a clormetina e a ciclofosfamida, apresenta dano testicular,<sup>39</sup> enquanto que 89% das crianças tratadas com AVBD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) têm função gonadal normal.<sup>40</sup>

O rastreio de disfunção testicular faz-se por meio da história clínica, com especial enfoque nos problemas relacionados com a libido, a impotência e a ginecomastia, e pelo estadiamento de Tanner (com especial atenção ao volume testicular).

A função das células de Leydig avalia-se por meio do desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, atividade sexual e libido, níveis de testosterona, de FSH e de LH. Por outro lado, a função das células germinativas avalia-se por meio do volume testicular, dos níveis de inibina B e FSH e eventualmente por um espermograma ou biópsia testicular.

Assim, doseamentos hormonais que incluam LH, FSH e testosterona devem ser feitos aos 14 anos ou nos doentes que apresentem atraso pubertário. Os doentes com risco de infertilidade podem beneficiar de um espermograma. Se não existem sinais de alarme, devem repetir-se a colheita de história clínica e as análises indicadas anualmente.<sup>13</sup>

Nos homens, ao contrário das mulheres, a criopreservação dos espermatozoides antes do tratamento é um método eficaz que possibilita a fertilidade.<sup>31</sup>

Tanto no sexo feminino como no masculino há que ter em conta que a combinação de RT cerebral com QT pode produzir hipogonadismo secundário e primário e o aumento de gonadotrofinas pode ser inferior ao esperado num hipogonadismo misto.

## Sequelas no nível da tiroide

A tiroide pode ser afetada diretamente pelos tratamentos anti-neoplásicos, principalmente pela RT – é bem conhecida a relação entre irradiação cervical e o aumento de risco de carcinoma tiroideo. Esse risco depende também de vários fatores: regime e dose de irradiação, tempo desde a irradiação e idade do doente no momento da irradiação. Doses de radiação acima dos 10 Gy na região tiroidea (inclui radiação aplicada na área da tiroide, do pescoço, da coluna cervical, da orofaringe e da região supraclavicular) podem ocasionar hipotiroidismo ou, mais raramente, hipertiroidismo. Doses até aos 30 Gy podem causar aumento do risco para carcinoma da tiroide; doses mais altas poderão estar associadas a uma diminuição do risco.<sup>41</sup> Nos casos de risco aumentado, esse permanece durante décadas, o que requer um seguimento em longo prazo.<sup>42</sup>

A incidência de nódulos tiroideos em sobreviventes de doença de Hodgkin varia entre 2% e 65%, a depender do tempo de seguimento e do método de avaliação.<sup>32</sup> Dois estudos de seguimento em sobreviventes de doença de Hodgkin mostraram anomalias na ecografia tiroidea 10 anos após a RT em todos os doentes; desses, 5,4% tiveram carcinoma da tiroide.<sup>43,44</sup>

O *Childhood Cancer Survivor Study*<sup>45</sup> relatou um risco relativo aumentado nos sobreviventes de doença de Hodgkin

comparativamente aos seus irmãos de várias patologias tiroideas: nódulos (27 vezes maior), hipotireoidismo (17 vezes) e hipertireoidismo (oito vezes). Nesse estudo, os fatores de risco independentes identificados foram o sexo feminino, a dose de radiação igual ou superior a 25 Gy e um tempo desde a irradiação igual ou superior a 10 anos. É importante também lembrar que as alterações da função tiroideia podem também ter repercussões no nível do crescimento.

Quanto à QT, os seus efeitos não estão claros no que diz respeito à disfunção tiroidea; alguns quimioterápicos, como a vincristina e a cisplatina, estão associados a um efeito tóxico sobre as células da tiroide e poderão potencializar os efeitos da RT<sup>46,47</sup>. Num estudo descobriu-se uma alta incidência de hipotireoidismo primário em doentes tratados com QT mesmo sem uso de RT.<sup>46</sup>

Recomenda-se que nas crianças que tenham recebido RT cervical, cerebral, direcionada à espinal medula ou irradiação corporal total se faça controle da função tiroidea (TSH e T4 livre) após finalizar o tratamento e a intervalos regulares ao longo da vida, assim como a pesquisa de sintomas e/ou sinais indicadores de disfunção tiroidea e palpação cervical.<sup>13</sup> Não existe evidência do benefício de estudos ecográficos seriados e sua realização é controversa<sup>48</sup>. No entanto, se houver detecção de nódulos à palpação, é plausível pedir uma ecografia.

### Sequelas no nível do osso

A remodelação óssea pode ser afetada de várias formas; pode ser afetada diretamente devido ao próprio tumor ou indiretamente, devido às sequelas de diversos tratamentos.

O âmbito desta revisão está relacionado com o segundo ponto: assim, a neoplasia maligna mais frequentemente implicada na osteoporose é a leucemia linfocítica aguda, dado o uso frequente de corticoterapia em altas doses, o metotrexato (tóxico para os osteoblastos), a irradiação gonadal e cerebral, os agentes alquilantes que reduzem a concentração de hormônios sexuais e o déficit de GH também muitas vezes encontrado nesses doentes.<sup>49</sup> Além disso, o risco aumenta com as hospitalizações com imobilização prolongada e inatividade física e com deficiências nutricionais que alteram o metabolismo do fósforo e do cálcio, notadamente a deficiência de vitamina D. A alteração do metabolismo ósseo causada pelo tratamento antineoplásico pode minimizar a aquisição do pico de massa óssea e assim aumentar o risco de redução da densidade mineral óssea ao longo da vida.

Recomenda-se a determinação de massa óssea dois anos após o fim do tratamento (13); é sempre importante reforçar a importância das medidas preventivas, como o aporte de cálcio e de vitamina D, o exercício físico e a reposição hormonal em caso de déficit confirmado de GH ou de esteroides sexuais.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o critério para diagnóstico formal de osteoporose é T score < -2,5 na densitometria óssea; as recomendações para as crianças baseiam-se nos critérios da OMS e os escores Z são calculados com base na idade e no gênero.

O limiar para intervenção farmacológica poderá ser mais baixo nos sobreviventes de doença oncológica (T score < 2) se após a determinação por Frax o risco de fratura de quadril aos 10 anos for superior a 2-3%, ou se de fratura osteoporótica maior superar 10 a 20%, ou se coexistirem vários fatores de risco no mesmo doente.<sup>50</sup>

Relativamente ao tratamento, devem instaurar-se sempre medidas gerais já mencionadas acima; os bifosfonatos são o pilar do tratamento farmacológico, quando necessário. Nas crianças não há consenso de quando se deve iniciar o tratamento farmacológico.<sup>51</sup>

Assim, recomenda-se a determinação de massa óssea por densitometria óssea dois anos após o fim do tratamento e a adequação dos controles posteriores de acordo com o resultado.<sup>13</sup>

### Obesidade e síndrome metabólica

A maioria dos estudos demonstra uma prevalência superior de obesidade e de síndrome metabólica em doentes sobreviventes de neoplasias na idade pediátrica.<sup>8</sup> O aumento de peso estaria relacionado com os próprios tratamentos, como o uso de glucocorticoides, com déficits hormonais, lesão hipotalâmica e ainda com outros fatores já habitualmente ligados à etiologia da obesidade, como inatividade física, erros alimentares e fatores genéticos.<sup>52</sup>

Um estudo de coorte do *Childhood Center Survivor Study*<sup>53</sup> demonstrou uma prevalência de excesso de peso em 61% dos doentes sobreviventes de LLA e os principais fatores de risco identificados foram a irradiação craniana superior a 20 Gy, sexo feminino e idade inferior a quatro anos ao diagnóstico. É também importante realçar que os doentes tratados com irradiação corporal total têm um aumento de adiposidade corporal mesmo com IMC normal.<sup>54</sup>

Noutro estudo<sup>55</sup> de sobreviventes de tumores cerebrais os principais fatores de risco encontrados para obesidade foram menor idade ao diagnóstico, irradiação hipotalâmica superior a 50 Gy, associação a outras endocrinopatias, localização diencefálica do tumor, extensão da cirurgia efetuada e alguns tipos histológicos (craneofaringeoma, astrocitoma pilocítico e meduloblastoma). Pensa-se que a destruição do núcleo ventromedial do hipotálamo e o consequente desaparecimento dos sinais anorexígenos podem predispor à obesidade,<sup>56</sup> assim como uma alteração da sensibilidade do hipotálamo à leptina,<sup>57</sup> que origina uma forma de "obesidade hipotalâmica".

Para além desses fatores, agentes quimioterápicos como a carboplatina e cisplatina podem causar dislipidemia,<sup>58</sup> principalmente em doentes obesos ou com história familiar.

Assim, uma avaliação que inclua altura, peso, cálculo de IMC e medição da pressão arterial deve ser feita pelo menos anualmente: a determinação da glicemia e do perfil lipídico em jejum deve ser feita de dois em dois anos se o doente estiver com excesso de peso ou obeso e de cinco em cinco anos se o peso for normal.<sup>13</sup>

### Conclusão

Para uma melhor organização da avaliação individual de cada doente, deve ser criado um resumo médico com informação relativa a cada caso e que inclua a histologia do tumor, a sua localização anatômica e todas as terapêuticas usadas com indicação das suas doses cumulativas, assim como o tempo que decorreu desde o fim do tratamento e a idade da criança na altura em que esse foi aplicado.

Essa informação é crucial para identificar os potenciais efeitos tardios a que o doente poderá estar sujeito.

Após dois anos do término de terapêutica antineoplásica recomenda-se monitorar:

- Crescimento e desenvolvimento pubertário a cada seis meses em todas as crianças tratadas de neoplasia maligna, até que atinjam a sua estatura final prevista e finalizem o desenvolvimento pubertário.
- Se se altera a velocidade de crescimento (< 4 a 5 cm por ano ou abaixo do percentil 10) e/ou a criança segue um percentil inferior ao 3 ou existe cruzamento de percentis, terá indicação para efetuar doseamento de IGF-1, função tiroidea, Raios X de mão e punho não dominantes (idade óssea) e prova de estimulação de GH quando necessário.
- Se atraso pubertário (ausência de telarca aos 13 anos nas meninas e volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos nos meninos), deve ser pedida uma avaliação hormonal que inclua FSH, LH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH.

- Na suspeita de puberdade precoce (aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos nas meninas e dos nove anos nos meninos), os doseamentos hormonais a pedir são também LH, FSH, estradiol ou testosterona e eventualmente prova de GnRH (um pico de LH superior a 5 mUI/ml caracteriza uma puberdade precoce central). A idade óssea também deve ser pedida tanto no atraso pubertário como na puberdade precoce.
- Tanto no sexo masculino como feminino a avaliação clínica e analítica do desenvolvimento pubertário deve ser efetuada anualmente até esse estar completo.
- Determinação de massa óssea por densitometria óssea dois anos após o fim do tratamento e a adequação dos controlos posteriores de acordo com o resultado.
- Avaliação que inclua altura, peso, cálculo de IMC e medição da pressão arterial deve ser feita pelo menos anualmente: a determinação da glicemia e do perfil lipídico em jejum deve ser feita de dois em dois anos (se paciente com excesso de peso ou obeso) ou de cinco em cinco anos se com peso normal.
- Se a criança recebeu irradiação craniana, cervical, direcionada à espinal medula ou irradiação corporal total.
- Controle anual de função tiroidea e palpação cervical; eventualmente ecografia se houver detecção de nódulos à palpação.
- Cortisol sérico matinal anualmente pelo menos 15 anos após término da terapêutica antineoplásica.
- Determinação anual dos níveis de prolactina.

## Referências

1. Gatta G, Rossi S, Foschi R, Eurocare Working Group. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98(5):744-52.
2. Patterson B, Wasilewski-Masker K, Ryerson A, Mertens A, Meacham L. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):810-8.
3. Landier W, Bhattia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AC, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4979-90.
4. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:589-602.
5. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. In: Wallace WHB, Kelnar CJH, editors. *Endocrinopathy after childhood cancer treatment*, 15. Basel: Karger; 2009. p. 1-24.
6. Merchant TE, Rose SR, Bosley C, Wu S, Xiong X, Lustig RH. Growth Hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumours. *J Clin Oncol*. 2011;29:4776-80.
7. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:983-98.
8. Chueca M, Berrade S, Oyarzábal M. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:69-77.
9. Vilela M, Serravite M, Oliveira NB, De Brito PC, Ribeiro-Oliveira JA, Viana MB. Deficit and impairment of the GH/IGF1 axis in patients treated for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:9-16.
10. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*. 1992;70:2013-7.
11. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child*. 1995;73:141-6.
12. Xu W, Janss A, Moshgani T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4677-81.
13. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69:65-74.
14. Lisset CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:663-8.
15. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA*. 1984;251:2223-30.
16. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3990-3.
17. Gandrup LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:185-94.
18. Román JP. Consecuencias endocrinológicas del tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):3-19.
19. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3136-41.
20. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long term safety of recombinant growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):167-77.
21. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B. Hypothalamic pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6655-60.
22. Warne DW, Decosterd G, Okada H. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009;92:594.
23. Watson S, Fuqua JS, Lee PA. Treatment of hypogonadism in males. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;2:230-9.
24. Rose SR, Danish RK, Kearney NS. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:808-13.
25. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Philip M. Endocrine outcome in long term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:113-22.
26. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:141-59.
27. Schmiegelow M, Feidt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3149-54.
28. Pasqualini T, Rey R, Gottlieb S. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Endocrinología e Metabolismo*. 2009;46:24-38.
29. Pozo Román J. Consecuencias endocrinológicas del tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):3-19.
30. Teinturier C, Hartmaan O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:989-94.
31. Pombo M. Hipogonadismos. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):42-6.
32. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:346-51.
33. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr*. 2000;159:31-7.
34. Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol*. 1989;62:995-8.
35. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:890-6.
36. Kevin CO, Nathan PC, Kremer LCM. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow-up of survivors. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010;24:129-49.
37. Bordallo MA, Guimarães MM, Pessoa CH. Decreased serum inhibin B/FSH ratio as a marker of Sertoli cell function in male survivors after chemotherapy in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:879-87.
38. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25:1087-92.
39. Viviani S, Santoro A, Ragni G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985;21:601-5.
40. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*. 1997;20:354-7.
41. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumor in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:2014-23.
42. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003;97:2397-403.
43. Healy JC, Shafford EA, Reznick RH. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol*. 1996;69:617-23.
44. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 1999;80:808-14.
45. Sklar C, Whitton J, Mertens A. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3227-32.
46. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9:439-48.
47. Massart C, Le TC, Lucas C. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. *J Mol Endocrinol*. 1992;8:243-8.
48. Casano-Sancho P. Leucemias y linfomas. *Rev Horm Crecim*. 2014;XVII(1):20-8.
49. Davies JH, Evans BA, Jenney ME. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:1-9.
50. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone Health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30:3665-74.

51. Kaste SC. Bone mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patients cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol.* 2004;34:443–74, 373–78.
52. Gofman I, Ducore J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(2):101–7.
53. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1359–65.
54. Inaba H, Yang J, Kaste SC. Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Oncol.* 2012;30(32):3991–7.
55. Lustig RH, Post SR, Srivannabon K, Rose SR, Danish RK. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:611–6.
56. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Vilalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del SNC tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr.* 2013;80(6):357–64.
57. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, De Martino Lee ML, Petrili AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Ped Hematol Oncol.* 2007;29(11):776–82.
58. Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol.* 1991;10:1386–9.