



**CAPÍTULO 17**

DOI: <https://doi.org/10.58871/ed.academic18092023.17>

**EFEITOS ADVERSOS TARDIOS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTO JUVENIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**LATE ADVERSE EFFECTS OF THE TREATMENT OF CHILDREN ACUTE  
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW**

**DANIELLE CRISTINA DE OLIVEIRA TORRES**

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**TAÍS DE MOURA SILVA**

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**VANESSA DE OLIVEIRA E SILVA**

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**EDUARDO DINIZ DUARTE**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**LUCAS MARINHO DE LUNA FREIRE MEDEIROS**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**MARIA ISABEL DE FARIAS**

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**MATHEUS LOPES ASSUNÇÃO**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**TOBIAS BARROS MADRUGA**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**ANA JANAÍNA JEANINE MARTINS DE LEMOS-JORDÃO**

Graduada em Ciências Biológicas. Mestre e Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco. Docente pela Universidade Federal de Campina Grande – Campina Grande/PB.

**CRISTINA RUAN FERREIRA DE ARAÚJO**

Graduada em Odontologia. Mestrado em Odontologia pela Universidade Federal da Paraíba e Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande do curso de Medicina



## RESUMO

O tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) avançou consideravelmente nas últimas décadas, resultando em uma maior expectativa de vida desses pacientes e efeitos adversos a longo prazo. **Objetivo:** realizar revisão sistemática da literatura para identificar as principais repercussões sistêmicas a longo prazo em crianças e adolescentes sobreviventes, após o tratamento de LLA. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática, observacional e analítica de corte transversal. Delineado a partir das etapas: Identificação da questão norteadora; Seleção das fontes de pesquisa; Seleção dos estudos ao considerar os critérios de inclusão e exclusão; Extração dos dados e mapeamento dos resultados. O processo incluiu o total de 26 artigos. **Resultados e Discussão:** o principal sistema acometido a longo prazo após o tratamento da LLA é o neurológico, sendo as alterações cognitivas o principal efeito tardio relatado. As alterações cognitivas o principal efeito tardio relatado. As alterações endocrinológicas estabelecem repercussões importantes na qualidade de vida dos sobreviventes, a obesidade é o principal efeito tardio. Em relação ao tratamento, as antraciclínicas apresentam uma íntima relação com as disfunções cardiovasculares. A radioterapia craniana foi associada a um maior número de efeitos adversos do SNC; o metotrexato foi relacionado a distúrbios psiquiátricos; e a ciclofosfamida se associa à disfunção sexual. As repercussões psicossociais relacionam-se com as condições sistêmicas e estigmatização social do paciente oncológico, principalmente a ansiedade. **Considerações finais:** Ressalta-se a importância do rastreio e acompanhamento das possíveis comorbidades que o paciente está suscetível a desenvolver. Sugerimos medidas profiláticas com o uso de exames de rastreio como ecocardiograma, dosagem laboratorial de vitamina D e B12, densitometria óssea, acompanhamento multidisciplinar precoce.

**Palavras-chave:** Crianças sobreviventes ao câncer; Leucemia linfoblástica aguda de células B e T; Efeitos adversos a longo prazo; Antineoplásicos.

## ABSTRACT

The treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) has advanced considerably in recent decades, resulting in a longer life expectancy for these patients and long-term adverse effects. **Objective:** to carry out a systematic review of the literature to identify the main long-term systemic repercussions in surviving children and adolescents after ALL treatment. **Methodology:** this is a systematic, observational and analytical cross-sectional review. Outlined from the steps: Identification of the guiding question; Selection of research sources; Selection of studies when considering the inclusion and exclusion criteria; Data extraction and mapping of results. The process included a total of 26 articles. **Results and Discussion:** the main system affected in the long term after ALL treatment is the neurological one, with cognitive alterations being the main late effect reported. Cognitive changes were the main late effect reported. Endocrinological changes have important repercussions on the quality of life of survivors, obesity being the main late effect. Regarding treatment, anthracyclines are closely related to cardiovascular disorders. Cranial radiotherapy was associated with a greater number of CNS adverse effects; methotrexate has been linked to psychiatric disorders; and cyclophosphamide is associated with sexual dysfunction. Psychosocial repercussions are related to systemic conditions and social stigmatization of cancer patients, especially anxiety. **Final considerations:** The importance of screening and monitoring possible comorbidities that the patient is likely to develop is highlighted. We suggest prophylactic measures with the use of screening tests such as an echocardiogram, laboratory dosage of vitamin D and B12, bone densitometry, early multidisciplinary follow-up.



**Keywords:** Cancer survivor children; B-and T-cell acute lymphoblastic leukemia; Long-term adverse effects; Antineoplastics.

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou linfoma linfoblástico (LLB) possui boa expectativa de vida e recuperação. No entanto, a sobrevivência tem sido acompanhada por efeitos adversos, geralmente resultantes da toxicidade dos fármacos. São necessários estudos de protocolos coadjuvantes para prever possíveis cuidados que promovam melhor qualidade de vida a longo prazo aos sobreviventes.

Segundo Kdzdlocak e Okcu (2019), o tratamento promove 90% de remissão da doença em pacientes tratados nos grandes centros de saúde. No entanto, a terapia também pode resultar em morbimortalidade precoce ou após a remissão da doença, interferindo diretamente na qualidade de vida das crianças e adolescentes sobreviventes.

A LLA é a doença maligna mais comum da infância, representando cerca de um quarto de todas as doenças malignas infantis (WARD et al., 2014). O pico de incidência ocorre entre as idades de dois a cinco anos (DORES et al., 2012), o que constata a precocidade dos efeitos tardios pós-tratamento. Castellino et al. (2017) estimam que a disfunção cognitiva afeta um terço ou mais dos cerca de 350.000 sobreviventes de câncer infantil nos Estados Unidos.

No aspecto psicossocial, Castellino et al. (2014) constataram dados que apontam que os sobreviventes da LLA, na fase adulta, são menos propensos a casar, concluir o ensino médio e permanecer no trabalho.

Em consonância com o exposto, é evidente a necessidade de identificar os efeitos tardios pós-tratamento. Estudos de consolidação que relacionam os efeitos de toxicidade de forma unificada são escassos, o que acarreta dificuldade para encontrar uma grande quantidade de informações. Neste trabalho, objetiva-se realizar revisão sistemática para contribuir com o conhecimento precoce das possíveis comorbidades, visando propor o estabelecimento de um plano de medidas profiláticas ou coadjuvantes.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de revisão sistemática da literatura, é um estudo observacional analítico de corte transversal. O estudo foi delineado a partir das etapas descritas a seguir: identificação da questão norteadora; seleção das fontes de pesquisa; seleção dos estudos ao considerar os



critérios de inclusão e exclusão; extração dos dados por meio da síntese qualitativa; mapeamento dos resultados; e divulgação dos resultados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para responder ao objetivo geral do projeto, elaboramos a seguinte pergunta norteadora com base no método Paciente – Intervenção - Comparação - "Outcomes"/desfecho (PICO): Quais são os principais efeitos adversos a longo prazo relacionados aos tratamentos utilizados em sobreviventes de LLA infantojuvenil?

Para tanto, artigos foram identificados enquanto fonte de estudo durante o primeiro semestre de 2021. As seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed (*National Library of Medicine and National Institute of Health*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo (*ScAientific Eletronic Library Online*), *Cochrane Collaboration* e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (CAPES/MEC).

Foram utilizados os seguintes descritores para a busca dos artigos: "*acute lymphoblastic leukemia*", "*childhood*", "*treatment*" e "*late effects*". Além disso, foram separados através do operador booleano AND, o qual proporcionou uma busca mais refinada. Os seguintes critérios de inclusão e filtros foram utilizados na pesquisa: Estudos publicados nos últimos 5 anos, apenas nas línguas Português, Inglês e Espanhol, textos disponíveis integralmente na íntegra, população de estudo que realizaram tratamento para LLA com idade inferior ou igual a 18 anos e artigos que demonstram efeitos adversos há pelo menos 3 anos após a conclusão do tratamento de LLA. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos de revisão, estudos não realizados em humanos e textos não disponíveis gratuitamente.

Adentraram estudos com nível de evidência classificados como II, III e IV, que correspondem, respectivamente, a estudos caso controle e tratamento randomizado; estudos caso controle e tratamento não randomizado e por fim, estudo de coorte de observação de desenvolvimento de uma doença ou de comparação entre os sujeitos em uma mesma condição, sendo selecionados aqueles que abordassem o tratamento de LLA com identificação de efeitos adversos a longo prazo. Entre os artigos identificados, os que preencheram os critérios de inclusão foram escolhidos considerando seus títulos e resumos, concluindo-se a seleção após a leitura do artigo na íntegra.

Para finalizar, a busca foi realizada de forma independente pelos revisores e a análise de concordância foi realizada através do teste Kappa usando o aplicativo BioEstatística V.1.1.0 e calculado de acordo com o método de Landis & Kock (1977), o valor encontrado foi  $K =$



0,784 (concordância média). As divergências foram solucionadas a partir de um consenso, sem a necessidade de um 3º revisor.

Este estudo segue a recomendação PRISMA, contendo fluxograma para apresentação da quantidade de artigos que foram apresentados em cada etapa durante a seleção da amostra. Os resultados serão abordados de acordo com as seguintes variáveis: Tipo de estudo, amostra, tratamento, tempo pós-tratamento, efeito a longo prazo apresentado e os resultados (PAGE *et al.*, 2021).

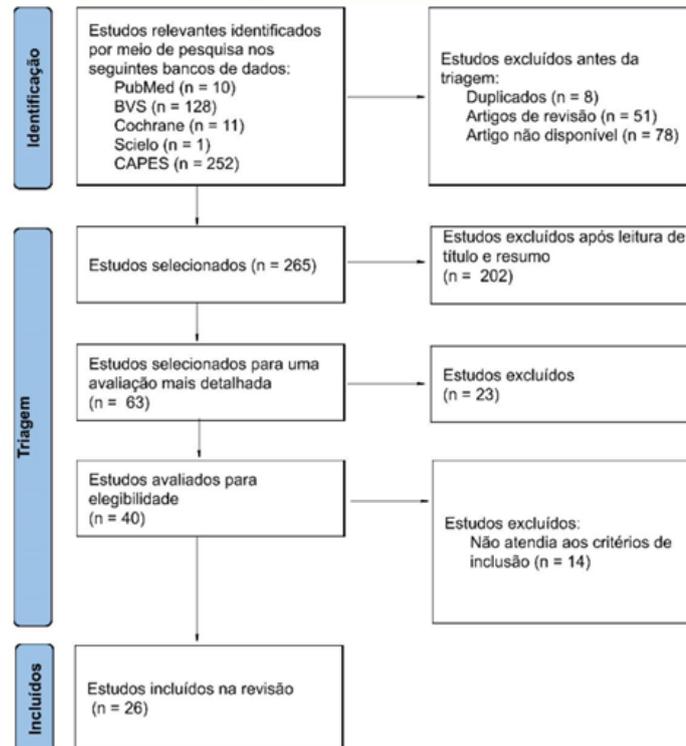
### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram obtidos os seguintes artigos após preenchimento das linhas de descritores nas bases de dados: 403 artigos no PubMed; 567 artigos no BVS; 46 artigos na Cochrane; 3 artigos na SciELO e 1481 artigos no Periódicos CAPES. Ao final, após a aplicação de filtros o processo de seleção para compor esta revisão sistemática e integrativa inclui 26 artigos que preencheram adequadamente todos os critérios estabelecidos. A seleção dos estudos está descrita na figura 1.

Todos os artigos selecionados são estudos experimentais e de relatos de caso ou séries de caso. A população amostral desses artigos selecionados somou 5961 de pacientes que receberam tratamento para LLA há pelo menos 3 anos após a terapia, todos com idade igual ou inferior a 18 anos. A Tabela 1 apresenta uma síntese qualitativa dos principais resultados encontrados para o atual estudo, por sua vez, são separadas por autores e ano de publicação, tipo de estudo, número da amostra, características do tratamento e o tempo após o seu término, principais efeitos adversos apresentados e os resultados.

Os sistemas mais acometidos e a quantidade de artigos que relatam cada um, de acordo com a literatura, foram: Neurológico/Psicossocial (n = 13 ou 50%), Endocrinológico (n = 11 ou 42%), Cardiorrespiratório (n = 8 ou 30%) e Musculoesquelético (n = 3 ou 11%), podendo cada publicação citar mais de um tipo de debilitação morfofisiológica sistêmica.

**Figura 1.** Fluxograma baseado nas designações do PRISMA (PAGE *et al.*, 2021).



Fonte: autores

Abaixo consta uma tabela com dados sintetizados dos artigos selecionados sobre os efeitos a longo prazo de tratamento para LLA em crianças e adolescentes.

**Tabela 1.** Resultados da análise descritiva dos artigos escolhidos entre os anos de 2016 a 2021 para revisão sistemática com o objetivo de identificar os principais efeitos a longo prazo em crianças e adolescentes sobreviventes após o tratamento de LLA. Abreviações: QV – Qualidade de Vida; LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda; N – amostra de pacientes; MUD – Doador não aparentado; SCU – Sangue do cordão umbilical; TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; SD – Doador Irmão; RC – Radioterapia Craniana; GH – Hormônio do Crescimento.

| AUTOR                               | TIPO DE ESTUDO/<br>(N) | TRATAMENTO                            | TEMPO APÓS TRATAMENTO         | EFEITO A LONGO PRAZO                                                                                               |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SHYH-SHIN <i>et al.</i> (2019)      | Ecológico<br>(N): 42   | Quimioterapia                         | > 3 anos de remissão completa | Condições físicas crônicas<br>Problemas mentais                                                                    |
| KRAWCZUK-RYBAK <i>et al.</i> (2018) | Coorte<br>(N): 621     | Quimioterapia<br>Radioterapia<br>TCTH | > 5 anos                      | Endocrinológicos<br>Sistema Respiratório<br>Sistema Circulatório<br>Sistema nervoso<br>Sistema músculo-esquelético |



|                                        |                                                                                      |                                                                                                                     |                                     |                                                                                                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KWIECIN<br>SKA <i>et al.</i><br>(2018) | Coorte<br>(N): 125                                                                   | Radioterapia<br>Quimioterapia<br>TCTH                                                                               | >10 anos                            | Cardíacos<br>Psiquiátricos<br>Neurológicos<br>Músculo-esquelético<br>Respiratório<br>Desemprego<br>Fatores educacionais  |
| VISENTI<br>N <i>et al.</i><br>(2016)   | Coorte<br>(N): 314                                                                   | TCTH - Doador<br>irmão, doador não<br>aparentado,<br>sangue do cordão<br>umbilical,<br>Mieloablação<br>com Busulfan | 20 anos                             | Redução da qualidade<br>de vida<br>Efeitos tardios gerais<br>em comparação com<br>os tipos de doadores<br>MUD, SD e SCU. |
| PIETTE <i>et al.</i> (2019)            | Caso-<br>controle<br>(N): 84<br>(com RC)<br>(Casos)<br>92 (Sem<br>RC)<br>(controles) | RC<br>16 Gy < 1 ano<br>20 Gy < 2anos<br>24 Gy > 2 anos                                                              | Até 20 anos                         | Deficiência de GH<br>Hipotireoidismo<br>Puberdade Precoce<br>Segunda Neoplasia                                           |
| BAVA <i>et al.</i> (2017)              | Coorte<br>(N):57                                                                     | Apenas<br>quimioterapia                                                                                             | 3-A 4 anos                          | Déficits cognitivos                                                                                                      |
| ELENS <i>et al.</i> (2017)             | Caso-<br>controle<br>(N): 31<br>(casos)<br>(35<br>controles)                         | Metotrexato<br>intratecal                                                                                           | > 5 anos                            | Sequelas<br>neurocognitivas                                                                                              |
| PLAS <i>et al.</i> (2016)              | Caso-<br>controle<br>(N): 26<br>(casos)<br>25<br>(controles)                         | Apenas<br>quimioterapia                                                                                             | 10 anos desde o<br>diagnóstico      | Déficits cognitivos<br>Alterações estruturais.                                                                           |
| PLAS <i>et al.</i> (2017)              | Caso-<br>controle<br>(N): 130<br>(casos)<br>158<br>(controles)                       | Apenas<br>quimioterapia                                                                                             | >2 anos de<br>remissão<br>completa. | Déficits cognitivos                                                                                                      |
| TAKAHA<br>SHI <i>et al.</i><br>(2018)  | Relato de<br>caso<br>(N): 1                                                          | Radioterapia 12<br>Gy + Metotrexato<br>intratecal                                                                   | 20 anos                             | Acidente Vascular<br>Encefálico por<br>aderências.                                                                       |
| PLAS <i>et al.</i> (2020)              | Caso -<br>controle<br>(N): 71<br>(casos)<br>83                                       | Radioterapia                                                                                                        | > 8 anos após o<br>diagnóstico      | Diminuição da<br>substância branca e<br>cinzenta.                                                                        |



|                             |                                                             |                                                                                                             |                            |                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | controles)                                                  |                                                                                                             |                            |                                                                                                                                                                            |
| PÉPIN et al. (2017)         | Ecológico (N): 204                                          | Quimioterapia                                                                                               | >5 anos                    | Estresse emocional em idosos sobreviventes.                                                                                                                                |
| KANELLOPOULOS et al. (2015) | Caso-controle (N): 112 (casos) 100 (controles)              | Quimioterapia                                                                                               | 22,6 anos                  | Disfunção cognitiva                                                                                                                                                        |
| HAU et al. (2019)           | Coorte (N): 511 (casos) e 709 (controles)                   | Quimioterapia (62% utilizou antraciclinas)<br>Radioterapia (30%)<br>Radioterapia de tórax (5%)<br>TCTH (5%) | > 3 anos                   | Hipertensão<br>Arritmias<br>Insuficiência cardíaca (IC)<br>Infarto agudo do miocárdio (IAM)<br>Angina pectoris<br>Trombose venosa/Embolia pulmonar<br>Problemas valvulares |
| POURIER et al. (2020)       | Caso-controle (N): 41 (casos) / 70 (controles)              | Quimioterapia, incluindo dose cumulativa de Antraciclina de 120-300 mg/m <sup>2</sup>                       | Maior ou igual a 5 anos    | Função cardíaca                                                                                                                                                            |
| MYRDAL et al. (2017)        | Ecológico (N): 116                                          | Quimioterapia:<br>Vincristina (100%)<br>Metotrexato (95%)<br>Antraciclinas (77%)<br>Ciclofosfamida (33%)    | > 7 anos de acompanhamento | Prejuízos na função pulmonar e aptidão cardiorrespiratória                                                                                                                 |
| ITO et al. (2018)           | Relato de caso (N): 1                                       | Dose de Ciclofosfamida de 15,6 g/m <sup>2</sup> , outra dose 6 anos depois                                  | 14 anos                    | Platitórax adquirido (achatamento do tórax)                                                                                                                                |
| MOLINARI et al. (2017)      | Ecológico (N): 101 79 (Abaixo de 20 anos) 22 (acima dos 20) | Quimioterapia<br>Radioterapia                                                                               | 11 anos                    | Alterações na composição corporal.<br>Diminuição da DMO<br>Osteonecrose                                                                                                    |



|                                     | anos)                                                                     |                                                                                                                         |           |                                                                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| SCHÜND<br>ELN et al.<br>(2020)      | Coorte<br>(N): 128                                                        | Quimioterapia<br>Radioterapia<br>TCTH                                                                                   | 4,5 anos  | Alterações ósseas<br>Deficiência de<br>vitamina D                               |
| NADEAU<br>et al.<br>(2019)          | Coorte<br>(N):215                                                         | Quimioterapia<br>Radioterapia                                                                                           | 5 anos    | Disfunções<br>musculares.<br>Potência de pico<br>(Pmáx)<br>Força de pico (Fmáx) |
| EL-<br>RACHED<br>Y et al.<br>(2017) | Transversal<br>caso-<br>controle<br>(N): 35<br>(casos) e 35<br>(controle) | Quimioterapia                                                                                                           | 5 anos    | Obesidade<br>Disfunção hepática                                                 |
| GREEN et<br>al. (2017)              | Ecológico<br>(N): 241                                                     | Ciclofosfamida<br>(100%)<br>Irradiação<br>testicular<br>TRC (44%)                                                       | ≥ 10 anos | Disfunção sexual                                                                |
| HAAVIST<br>O, et al.<br>(2016)      | Coorte<br>(N):108<br>52 (casos) e<br>56<br>(controles)                    | Irradiação<br>testicular 24 gy<br>(35%)<br>RC 24gy (73%)<br>Ciclofosfamida<br>6,9 g/m <sup>2</sup> (52%)<br>TCTH (3,8%) | ≥ 10 anos | Disfunção sexual                                                                |
| MARRIO<br>T et al.<br>(2017)        | Coorte<br>(N): 75                                                         | Quimioterapia<br>Radiação craniana<br>(68%)                                                                             | ≥ 10 anos | Obesidade<br>sarcopênica                                                        |
| PRADHA<br>N et al.<br>(2019)        | Coorte<br>(N): 2506                                                       | Quimioterapia<br>Radioterapia<br>TCTH                                                                                   | ≥ 5 anos  | Doenças endócrinas                                                              |
| FOSTER<br>et al.<br>(2019)          | Coorte<br>(N): 121                                                        | Apenas<br>quimioterapia                                                                                                 | 3 anos    | Sobrepeso<br>Obesidade                                                          |

Fonte: autores

De acordo com o total de artigos analisados, a maioria citou efeitos neurológicos e ou endocrinológicos. Dos que incluíram as repercussões do SNC, as principais comorbidades encontradas no sistema neurológico foram as alterações cognitivas, dentre elas, em ordem



decrecente de frequência, respectivamente: A redução da memória de trabalho, redução do quociente de inteligência, redução da velocidade de processamento e redução da capacidade de aprendizagem e compreensão verbal. Por tanto afirma-se que: Os sobreviventes de LLA apresentam déficits cognitivos secundários ao tratamento. Percebe-se que a principal tarefa cognitiva afetada é a memória de trabalho, todos os estudos que avaliaram este aspecto destacaram diferenças significativas entre os pacientes e controles.

Quanto ao número de trabalhos que estudaram o SNC, os principais tratamentos identificados pela atual revisão foram: Quimioterapia (8), radioterapia (8), TCTH (2) e metotrexato intratecal (2). As principais associações realizadas foram: Radioterapia craniana e alterações da morfologia cerebral, aderências, segunda neoplasia e associação com déficits cognitivos e metotrexato intratecal com a redução do quociente de inteligência.

No que se refere às repercussões psicossociais, esta revisão encontrou na literatura que o distúrbio mais frequentemente citado é a ansiedade. Outras repercussões descritas são: TDAH e depressão. Esses distúrbios interferem diretamente na qualidade de vida dos sobreviventes e podem ocasionar em um índice maior de desemprego. A pesquisa de Kwiecinska *et al.* (2018) descreve que 64% dos sobreviventes analisados não concluíram os estudos e dentre os que concluíram os estudos 54% estão desempregados. Estes dados apontam para a necessidade de uma terapia multidisciplinar que garanta acompanhamento psicológico a longo prazo.

Quanto ao sistema endócrino, os resultados apontam que as principais comorbidades encontradas foram relatadas em 11 dos 26 artigos presentes nesse estudo, as principais doenças encontradas em ordem decrescente de frequência foram: Obesidade/sobrepeso (6), disfunção sexual (5), baixa estatura (3), problemas na tireoide (3), diabetes mellitus (1), hiperlipidemia (1) e disfunção hepática (1). As complicações endocrinológicas são extremamente frequentes em pacientes de LLA após o tratamento, podendo atingir até 70,4% desta população (PRADHAM *et al.*, 2019). Além disso, esses distúrbios estão associados à baixa qualidade de vida relacionada aos sobreviventes (QVRS) e à atividade física abaixo do ideal entre os pacientes.

O tratamento dos pacientes que sofreram com tais acometimentos envolveu as seguintes terapias e suas frequências nesta revisão, de acordo com a figura 3: QT não especificada (7), Radioterapia craniana (7), TCTH (5), QT com ciclofosfamida (2) e irradiação testicular (2). Os resultados demonstram que o maior risco para disfunção sexual ocorre com doses de



ciclofosfamida  $\geq 8000 \text{ mg/m}^2$  e diagnóstico na idade de 5 a 9 anos, o risco para tal complicação não foi significativamente associado à exposição a RC em baixas doses ( $< 26 \text{ Gy}$ ) (GREEN *et al.*, 2017). Já Haavisto *et al.* (2016), concluiu que o fator mais prejudicial à saúde sexual em seu estudo de coorte parecia resultar da irradiação testicular.

A partir da análise sistemática, o acometimento do sistema cardiorrespiratório foi identificado em 8 de 26 artigos, as principais comorbidades em ordem decrescente e o número de estudos que as citaram foram: hipertensão (3), insuficiência cardíaca (2), arritmia (1), aptidão cardiorrespiratória prejudicada (1), capacidade prevista de difusão de gás prejudicada (DLCO) (1), Angina pectoris (1) e o platitórax (1) que foi um evento raro.

Em relação ao tratamento desses pacientes, os números de trabalhos que utilizaram cada modalidade foram os seguintes: TCTH (4), QT não especificada (3), QT com antraciclina (3), Radiação craniana (3), QT com ciclofosfamida (2), QT com metotrexato (1). As antraciclina são as drogas que foram mais relacionadas a efeitos cardiovasculares, sendo evidenciado por Hau (2019) e Pourier (2020), já Myrdal (2017) relatou que os pacientes que apresentaram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo não tiveram relação com doses acumuladas de antraciclina, embora tenham apresentado Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) mais reduzida e menor oxigenação sanguínea em relação àqueles não expostos. Hau também afirma que radioterapia torácica e TCTH contribuem para um maior risco de doença cardiovascular (DCV). A pesquisa de Myrdal *et al.* (2017) não evidenciou relação entre as doses cumulativas dos quimioterápicos utilizados e os prejuízos na função pulmonar. Porém, Ito *et al.* (2018) relataram a existência de 15 casos com doença pulmonar de início tardio associada ao uso de ciclofosfamida, onde o platitórax grave ocorreu predominantemente em crianças.

As principais comorbidades músculo-esqueléticas relacionadas ao tratamento em ordem decrescente de frequência, foram, respectivamente: Diminuição da DMO, osteonecrose, diminuição da massa magra e alterações de força muscular. Do montante de 26 artigos revisados, apenas 3 estudos aprofundaram-se nas repercussões músculo-esqueléticas, o que demonstra uma carência de estudos que abordem a investigação desse sistema.

O tratamento da LLA determina repercussões de longo prazo na vida dos sobreviventes. Os efeitos adversos são frequentes e o sistema mais acometido de acordo com a literatura é o neurológico, sendo as alterações cognitivas o principal efeito tardio relatado. Em segundo lugar, as alterações endocrinológicas estabelecem repercussões importantes na qualidade de vida dos sobreviventes, a obesidade é a principal repercussão desse sistema e devido a ela a suscetibilidade para outras comorbidades endócrinas se elevam. Em terceiro, o sistema



cardiorrespiratório pode ocasionar graves repercussões na qualidade de vida dos mesmos, o sistema cardiovascular é o mais frequentemente acometido e a hipertensão arterial sistêmica é o efeito adverso mais relatado. Por último as interferências na saúde óssea são causas importantes de fraturas na fase adulta e o achado mais comum refere-se a diminuição da DMO, porém a literatura carece de estudos e evidências que estabeleçam de forma mais associativa essa relação.

Em relação ao tratamento, as antraciclinas apresentaram uma íntima relação com as disfunções cardiovasculares. A radioterapia craniana, mesmo em doses inferiores a 20 Gy, foi associada a um maior número de efeitos adversos do SNC, dentre eles, redução do volume cortical, déficits cognitivos, alterações endócrinas e segundas neoplasias. Atualmente a RC é questionável, pois as evidências sugerem que os quimioterápicos a substituem de forma eficaz e segura apresentando menos efeitos adversos. O metotrexato intratecal está relacionado com as alterações cognitivas e distúrbios psiquiátricos. A ciclofosfamida em doses superiores a 8000 mg/m<sup>2</sup> acarreta em maior risco para disfunção sexual.

Contudo, torna-se necessário a presença de estudos que relacionem o tratamento com a disfunção adquirida para preencher esta lacuna da literatura. Ressalta-se a importância do rastreio e acompanhamento das possíveis comorbidades que o paciente está suscetível a desenvolver. Medidas profiláticas que auxiliam na redução de danos devem ser estabelecidas, por exemplo, o uso de exames de rastreio como o ecocardiograma, dosagem laboratorial de vitamina D e B12, densitometria óssea, acompanhamento multidisciplinar precoce incluindo psicólogos, fisioterapeutas e medidas de informação para profissionais da educação de modo a reconhecer as repercussões que o diagnóstico e tratamento da LLA podem trazer para o desempenho acadêmico e social.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os sistemas orgânicos mais acometidos a longo prazo após tratamento para leucemia linfoblástica aguda são o sistema nervoso e o sistema endócrino, nos quais as principais comorbidades são respectivamente alterações cognitivas e obesidade. Os principais tratamentos utilizados para LLA são antraciclinas, radioterapia craniana e metotrexato intratecal, dentre os quais é possível relacionar respectivamente, à disfunções cardiovasculares; os problemas neurológicos, cognitivos e endócrinos e; o último a alterações cognitivas e distúrbios psiquiátricos.



No que diz respeito às repercussões psicossociais as alterações sistêmicas são o principal fator causal das comorbidades psicológicas. O estigma do paciente oncológico associada ao longo tratamento, a precocidade do trauma, disfunção sexual e alterações estruturais e cognitivas são possíveis gatilhos para o desenvolvimento de distúrbios de ansiedade e depressão.

Ressalta-se a importância do rastreio e acompanhamento das possíveis comorbidades que o paciente está suscetível a desenvolver. Medidas profiláticas que auxiliam na redução de danos devem ser estabelecidas, por exemplo, o uso de exames de rastreio como o ecocardiograma, dosagem laboratorial de vitamina D e B12, densitometria óssea, acompanhamento multidisciplinar precoce incluindo psicólogos, fisioterapeutas e medidas de informação para profissionais da educação de modo a reconhecer as repercussões que o diagnóstico e tratamento da LLA podem trazer para o desempenho acadêmico e social.

Por último destaca-se a importância de estudos de corte longitudinal e ensaios clínicos para determinar protocolos direcionados a redução dos efeitos adversos. A literatura carece de estudos os quais relacionam diretamente o protocolo utilizado e os efeitos a longo prazo de modo a estabelecer um conjunto de terapias e medidas profiláticas.

## 5. REFERÊNCIAS

CASTELLINO, Sharon M. et al. Developing Interventions for Cancer-Related Cognitive Dysfunction in Childhood Cancer Survivors. **Journal Of The National Cancer Institute**, Winston-salem, v. 8, n. 106, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155432/>>. Acesso em: 24 abr. 2017. DOI 10.1080/0284186x.2017.1423177.

DORES, Graça M.; DEVESA, Susan S.; CURTIS, Rochelle E.; LINET, Martha S.; MORTON, Lindsay M.. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. **Blood**, [S.L.], v. 119, n. 1, p. 34-43, 5 jan. 2012. American Society of Hematology. DOI 10.1182/blood-2011-04-347872.

GREEN, Daniel M. *et al.* Effect of cranial irradiation on sperm concentration of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the st. jude lifetime cohort study . . **Human Reproduction**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 1192-1201, 21 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). DOI 10.1093/humrep/dex082.

HAAVISTO, Anu *et al.* Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, [S.L.], v. 122, n. 14, p. 2268-2276, 12 maio 2016. Wiley. DOI 10.1002/cncr.29989.

HAU, Eva M. *et al.* Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study. **Swiss Medical Weekly**, [S.L.], p. 355-363, 10 mar. 2019. EMH Swiss Medical Publishers, Ltd. DOI 10.4414/smw.2019.20012.



ITO, Tsuyoshi *et al.* Acquired Platythorax, or Anteroposterior Flattening of the Chest Wall, as a Late Complication of Cyclophosphamide Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, Presenting in a Young Man with Respiratory Failure. **American Journal Of Case Reports**, [S.L.], v. 19, p. 1317-1323, 5 nov. 2018. International Scientific Information, Inc. DOI 10.12659/ajcr.911701.

KdZdLOCAK, Hande; OKCU, Fatih. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. **Turkish Journal Of Hematology**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 1-11, 6 fev. 2019. Galenos Yayınevi. DOI 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0150.

MYRDAL, Ole Henrik *et al.* Risk factors for impaired pulmonary function and cardiorespiratory fitness in very long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. **Acta Oncologica**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 658-664, 5 jan. 2018. Informa UK Limited.

PAGE, Matthew J *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], p. 160-167, 29 mar. 2021. BMJ. DOI 10.1136/bmj.n160.

POURIER, Milanthy S. *et al.* Myocardial 2D Strain During Long-Term (>5 Years) Follow-Up of Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Anthracyclines. **The American Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 127, p. 163-168, jul. 2020. Elsevier BV. DOI 10.1016/j.amjcard.2020.03.040.

PRADHAN, Kamnesh R *et al.* Endocrine and Metabolic Disorders in Survivors of Childhood Cancers and Health-Related Quality of Life and Physical Activity. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 104, n. 11, p. 5183-5194, 9 jul. 2019. The Endocrine Society. DOI 10.1210/jc.2019-00627.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? how to do it?. Einstein (São Paulo), [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). DOI 10.1590/s1679-45082010rw1134.

WARD, Elizabeth; DESANTIS, Carol; ROBBINS, Anthony; KOHLER, Betsy; JEMAL, Ahmedin. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 83-103, 31 jan. 2014. Wiley. DOI 10.3322/caac.21219.