REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

EFEITOS DE LONGO PRAZO DA QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA EM SOBREVIVENTES DE LEUCEMIA INFANTIL

LONG-TERM EFFECTS OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN SURVIVORS OF CHILDHOOD LEUKEMIA

EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA QUIMIOTERAPIA Y LA RADIOTERAPIA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA INFANTIL

Brenda Oliveira Luís
Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário UniBRAS do Sudoeste Goiano, Brasil.
E-mail: brendaoliveirarv@gmail.com

Karlla Kristhina Adriana Silva
Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário UniBRAS do Sudoeste Goiano, Brasil.
E-mail: karllakristhina2@gmail.com

Jacqueline da Silva Guimarães dos Santos
Docente e orientadora do curso de Biomedicina, Centro Universitário UniBRAS do Sudoeste Goiano, Brasil.
E-mail: jacqueline.guimaraes@braseducacional.com.br

Resumo

Os avanços no tratamento da leucemia infantil aumentaram a sobrevida e ampliaram a necessidade de compreender as consequências que persistem ou surgem após a terapia. Este estudo teve como objetivo analisar os principais efeitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia, seus mecanismos biológicos e a importância do seguimento baseado nas exposições terapêuticas. Realizou-se uma revisão narrativa, descritiva e exploratória, com abordagem qualitativa. A busca ocorreu entre fevereiro e setembro de 2026 na SciELO, PubMed, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e repositórios institucionais, com uso complementar do Google Acadêmico e busca dirigida em outubro de 2026. Foram analisados 32 estudos publicados entre 1991 e 2025, sendo dez específicos de leucemia linfoblástica aguda, 21 sobre câncer pediátrico em geral e um sobre sobreviventes de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os principais achados envolveram alterações cardíacas, endócrinas, do crescimento, neurocognitivas, psicossociais e ósseas, além de neoplasias subsequentes. Destacaram-se os mecanismos de lesão miocárdica associados às antraciclinas e o comprometimento do eixo GH/IGF-1 relacionado à irradiação craniana. O risco variou conforme as doses, modalidades terapêuticas, idade à exposição e características individuais. Evidências de protocolos mais recentes indicaram redução da mortalidade tardia e das neoplasias subsequentes, embora persistisse uma carga relevante de condições crônicas. Conclui-se que o acompanhamento prolongado e individualizado conforme o histórico terapêutico é essencial para

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

identificar e manejar complicações. A ausência de avaliação formal do risco de viés e a inclusão de evidências gerais de câncer pediátrico limitam a generalização e a interpretação causal dos achados.

Palavras-chave: Leucemia infantil; Sobreviventes de câncer; Efeitos tardios; Quimioterapia; Radioterapia.

Abstract

Advances in childhood leukemia treatment have increased survival and highlighted the need to understand consequences that persist or emerge after therapy. This study aimed to analyze the main late effects associated with chemotherapy and radiotherapy, their biological mechanisms, and the importance of exposure-based follow-up. A descriptive and exploratory narrative review with a qualitative approach was conducted. Literature searches were performed between February and September 2026 in SciELO, PubMed, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations, and institutional repositories, with supplementary use of Google Scholar and a targeted search in October 2026. The review included 32 studies published between 1991 and 2025: ten specifically addressing acute lymphoblastic leukemia, 21 addressing childhood cancer in general, and one addressing hematopoietic stem cell transplant survivors. The main findings involved cardiac, endocrine, growth, neurocognitive, psychosocial, and skeletal abnormalities, as well as subsequent neoplasms. Anthracycline-related mechanisms of myocardial injury and cranial irradiation-related impairment of the GH/IGF-1 axis were highlighted. Risk varied according to treatment doses and modalities, age at exposure, and individual characteristics. Evidence from more recent treatment protocols indicated reductions in late mortality and subsequent neoplasms, although a substantial burden of chronic conditions persisted. Long-term follow-up tailored to treatment history is essential for identifying and managing complications. The absence of a formal risk-of-bias assessment and the inclusion of evidence from childhood cancer populations in general limit the generalizability and causal interpretation of the findings.

Keywords: Childhood leukemia; Cancer survivors; Late effects; Chemotherapy; Radiotherapy.

Resumen

Los avances en el tratamiento de la leucemia infantil han aumentado la supervivencia y han puesto de relieve la necesidad de comprender las consecuencias que persisten o aparecen después de la terapia. Este estudio tuvo como objetivo analizar los principales efectos tardíos asociados con la quimioterapia y la radioterapia, sus mecanismos biológicos y la importancia del seguimiento basado en las exposiciones terapéuticas. Se realizó una revisión narrativa, descriptiva y exploratoria, con enfoque cualitativo. La búsqueda se llevó a cabo entre febrero y septiembre de 2026 en SciELO, PubMed, la Biblioteca Digital Brasileña de Tesis y Disertaciones y repositorios institucionales, con uso complementario de Google Académico y una búsqueda dirigida en octubre de 2026. Se analizaron 32 estudios publicados entre 1991 y 2025: diez específicos de leucemia linfoblástica aguda, 21 sobre cáncer pediátrico en general y uno sobre supervivientes de trasplante de células madre hematopoyéticas. Los principales hallazgos incluyeron alteraciones cardíacas, endocrinas, del crecimiento, neurocognitivas, psicosociales y óseas, además de neoplasias posteriores. Se destacaron los mecanismos de lesión miocárdica asociados con las antraciclinas y la alteración del eje GH/IGF-1 relacionada con la irradiación craneal. El riesgo varió según las dosis, modalidades terapéuticas, edad en el momento de la exposición y características individuales. Los protocolos más recientes mostraron una reducción de la mortalidad tardía y de las neoplasias posteriores, aunque persistió una carga relevante de enfermedades crónicas. Se concluye que el seguimiento prolongado e individualizado según los antecedentes terapéuticos es esencial para identificar y tratar las complicaciones. La ausencia de una evaluación formal del riesgo de sesgo y la inclusión de evidencia general sobre cáncer pediátrico limitan la generalización y la interpretación causal de los hallazgos.

Palabras clave: Leucemia infantil; Supervivientes de cáncer; Efectos tardíos; Quimioterapia; Radioterapia.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

1. Introdução

Nas últimas décadas, os avanços no tratamento da leucemia infantil têm ampliado expressivamente as taxas de sobrevida, representando um importante marco para a oncologia pediátrica. As leucemias agudas, os tumores do sistema nervoso central e os linfomas constituem os diagnósticos predominantes entre crianças e adolescentes (Brasil, 2008; Martins, 2022). No Brasil, a estimativa mais recente do Instituto Nacional de Câncer projeta 7.560 casos novos de câncer infantojuvenil por ano para o triênio 2026–2028 (Brasil, 2026). A combinação de poliquimioterapia, radioterapia e, quando indicado, transplante de células-tronco hematopoiéticas, juntamente com as estratégias de suporte clínico, tem contribuído para a melhora do prognóstico dessas doenças (Godinho, 2010; Martins, 2022). Na Europa, a sobrevida em cinco anos de crianças de 0 a 14 anos diagnosticadas com câncer entre 2000 e 2007 foi de 77,9% (Gatta *et al*., 2014). Na leucemia linfoblástica aguda (LLA), subtipo mais frequente na infância, a sobrevida em cinco anos dos pacientes de 0 a 22 anos incluídos nos ensaios clínicos do Children's Oncology Group aumentou de 83,7%, entre 1990 e 1994, para 90,4%, entre 2000 e 2005 (Hunger *et al*., 2012).

O aumento do número de sobreviventes também tornou mais evidentes as consequências que podem se manifestar anos após o término do tratamento. Esses efeitos tardios estão associados, principalmente, à ação dos agentes antineoplásicos e da radiação ionizante sobre os tecidos sadios, podendo comprometer diferentes sistemas do organismo (Godinho, 2010). Entretanto, seu desenvolvimento também envolve fatores como a própria doença de base, o transplante, a predisposição genética, as comorbidades, os hábitos de vida e o envelhecimento. Assim, nem toda alteração observada nos sobreviventes pode ser atribuída exclusivamente à quimioterapia ou à radioterapia (Martins, 2022; Children's Oncology Group, 2023).

A magnitude desses efeitos é evidenciada por grandes coortes de sobreviventes de câncer infantil. Em um estudo com 10.397 sobreviventes, Oeffinger *et al*. (2006) verificaram que 62,3% apresentavam pelo menos uma condição crônica de saúde e 27,5% tinham uma condição grave, incapacitante ou fatal. A incidência cumulativa de condições crônicas atingiu 73,4% aos 30 anos após o diagnóstico. Hudson *et al*. (2003), ao compararem 9.535 sobreviventes adultos com 2.916 irmãos, observaram que 44% dos sobreviventes apresentavam comprometimento em pelo

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

menos um domínio da saúde. Mais recentemente, Bhakta *et al*. (2017) estimaram que, aos 50 anos, os sobreviventes acumulavam, em média, 17,1 condições crônicas de saúde, em comparação com 9,2 nos controles da comunidade. Embora esses resultados dimensionem o problema, as coortes incluem diferentes neoplasias pediátricas, o que impede sua atribuição direta aos sobreviventes de leucemia.

As evidências específicas sobre sobreviventes de LLA permitem uma compreensão mais direcionada desses desfechos. Mody *et al*. (2008) observaram mortalidade cumulativa de 13% aos 25 anos após o diagnóstico, com maior risco de desfechos adversos entre os indivíduos que receberam radioterapia ou apresentaram recidiva. Dixon *et al*. (2020), ao analisarem 6.148 sobreviventes de LLA diagnosticados entre 1970 e 1999, verificaram que aqueles tratados com protocolos de risco padrão da década de 1990 apresentaram mortalidade tardia relacionada à saúde e risco de segundas neoplasias malignas comparáveis aos da população geral. Mulrooney *et al*. (2019), por sua vez, demonstraram que a carga de morbidade tardia permanece elevada, embora seu perfil tenha se modificado após a eliminação da radioterapia craniana, com predomínio de condições musculoesqueléticas e endócrinas.

Entre as alterações cardiovasculares, destaca-se a cardiotoxicidade associada às antraciclinas, classe de medicamentos presente em cerca de 60% dos protocolos de tratamento oncológico pediátrico (Fernandes, 2018). A frequência dessa complicação varia conforme a população estudada, a dose cumulativa e a definição do desfecho adotada. Em um estudo clássico com 115 sobreviventes de LLA tratados com doxorrubicina, Lipshultz *et al*. (1991) identificaram alterações ecocardiográficas subclínicas em 65% daqueles que receberam doses cumulativas iguais ou superiores a 228 mg/m². Esse percentual, contudo, não deve ser generalizado para todos os sobreviventes. No Childhood Cancer Survivor Study, que incluiu 20.483 sobreviventes de cinco anos de diferentes neoplasias diagnosticadas entre 1970 e 1986, a mortalidade por causas cardíacas foi sete vezes superior à esperada na população geral dos Estados Unidos (Armstrong *et al*., 2009).

No sistema endócrino, o tratamento da LLA na infância está associado ao comprometimento da estatura final, especialmente em pacientes submetidos à

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

irradiação craniana, devido a alterações no eixo do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (GH/IGF-1). Pacientes não irradiados também podem apresentar redução da estatura final, embora em menor grau (Vilela, 2010). Em uma coorte brasileira de sobreviventes de câncer infantojuvenil com diferentes diagnósticos, Martins (2022) verificou que 53,8% apresentavam algum efeito tardio, sendo os sistemas endócrino/metabólico e auditivo os mais acometidos. O estudo também identificou associação estatisticamente significativa entre a realização de radioterapia e a ocorrência de baixa estatura e alterações tireoidianas.

Além do comprometimento orgânico, os efeitos tardios podem alcançar as dimensões cognitiva e psicossocial. Krull *et al*. (2013) descreveram alterações neurocognitivas persistentes em adultos sobreviventes de LLA, mais acentuadas entre aqueles que receberam radioterapia craniana. Cunha (2016), em uma revisão sistemática restrita a sobreviventes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, um subgrupo de maior complexidade terapêutica, identificou os efeitos físicos tardios, a intensidade do tratamento sobre o sistema nervoso central e a depressão materna entre as variáveis associadas às alterações da saúde mental.

Diante desse cenário, compreender os efeitos de longo prazo associados ao tratamento da leucemia infantil e os mecanismos biológicos descritos na literatura para explicá-los é fundamental para o cuidado dos sobreviventes. Esse conhecimento pode orientar o acompanhamento clínico, o diagnóstico precoce e a adoção de medidas preventivas, contribuindo para a identificação e o controle das complicações tardias e para a melhoria da qualidade de vida.

Sendo assim, o presente estudo busca responder à seguinte questão norteadora: quais são os principais efeitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia em sobreviventes de leucemia infantil, quais mecanismos biológicos descritos na literatura ajudam a explicá-los e de que forma as exposições terapêuticas orientam o seguimento desses indivíduos?

O objetivo geral deste estudo é compreender os efeitos de longo prazo associados à quimioterapia e à radioterapia em sobreviventes de leucemia infantil, considerando as alterações clínicas e fisiológicas relacionadas ao tratamento.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Especificamente, busca-se identificar os principais efeitos tardios relacionados ao tratamento da leucemia infantil; discutir os mecanismos biológicos descritos na literatura associados a esses efeitos, com ênfase na cardiotoxicidade por antraciclinas e nas alterações do eixo GH/IGF-1; descrever as alterações sistêmicas presentes nos sobreviventes, distinguindo as evidências específicas de leucemia daquelas provenientes de sobreviventes de câncer pediátrico em geral; analisar a relação entre as exposições terapêuticas e o desenvolvimento de complicações em longo prazo; e discutir a relevância do seguimento clínico e laboratorial baseado em risco para a identificação precoce e o controle dessas alterações.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e exploratório, com abordagem qualitativa. Seu objetivo foi analisar a produção científica sobre os efeitos de longo prazo associados à quimioterapia e à radioterapia em sobreviventes de leucemia infantil, com predominância de evidências referentes à leucemia linfoblástica aguda (LLA). Adotou-se o método dedutivo, partindo de conhecimentos gerais sobre as exposições terapêuticas e seus efeitos no organismo para compreender as alterações tardias descritas nessa população.

A busca bibliográfica foi realizada entre fevereiro e setembro de 2026, nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e em repositórios institucionais de universidades brasileiras e portuguesas. O Google Acadêmico foi utilizado de forma complementar para localizar textos completos, recuperar teses e dissertações e rastrear publicações citadas nas referências dos trabalhos selecionados.

Foram empregados termos de busca em português e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Na SciELO e na BDTD, utilizaram-se as expressões “leucemia infantil” AND (“efeitos tardios” OR quimioterapia OR radioterapia) e “sobreviventes de câncer” AND “efeitos tardios”. Na PubMed e na SciELO, empregou-se “childhood cancer survivors” AND (“late effects” OR “long-term effects”). Não foi estabelecido limite temporal rígido. Priorizaram-se publicações

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

recentes, mantendo-se estudos clássicos e grandes coortes, como o Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) e o St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE), pela relevância de seus resultados e pelo acompanhamento de exposições terapêuticas após décadas de seguimento. O corpus final abrangeu publicações de 1991 a 2025, das quais 16 foram publicadas a partir de 2015.

Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões, diretrizes, teses e dissertações que abordassem efeitos tardios do tratamento oncológico pediátrico ou estratégias de prevenção e seguimento, com prioridade para trabalhos sobre pacientes e sobreviventes de leucemia. Estudos sobre câncer pediátrico em geral foram incluídos quando analisavam exposições relevantes para a leucemia, contribuíam para dimensionar a carga de morbidade ou permitiam delimitar a aplicabilidade dos achados. Excluíram-se publicações sem relação com o objeto da pesquisa, trabalhos exclusivamente sobre tumores sólidos sem contribuição para as exposições e os desfechos analisados e materiais sem informações científicas verificáveis.

A seleção ocorreu pela leitura de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. Os trabalhos recuperados em diferentes fontes foram contabilizados uma única vez. A identificação de duplicatas foi realizada manualmente, mediante comparação de título, autoria, ano de publicação e, quando disponível, DOI, com conferência da lista final. Como a busca original não contou com registro quantitativo das etapas de seleção, não são apresentados os números de registros recuperados por fonte, de duplicatas ou de textos excluídos após a leitura integral.

A busca original resultou na seleção de 14 estudos. Em outubro de 2026, em atendimento aos pareceres dos avaliadores, realizou-se uma busca complementar dirigida por autoria e título, voltada a coortes específicas de LLA, recomendações de seguimento e publicações sobre os sistemas acometidos. Os registros foram conferidos na PubMed, no PubMed Central e nas páginas dos periódicos. Essa etapa acrescentou 18 artigos, totalizando 32 estudos lidos na íntegra.

Dos 32 estudos, 10 abordavam especificamente pacientes ou sobreviventes de LLA, 21 tratavam do câncer pediátrico em geral e um se concentrava em

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

sobreviventes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Quanto ao tipo de publicação, 28 eram artigos publicados em periódicos e quatro eram teses ou dissertações. Também foram consultadas nove fontes de contextualização, contabilizadas separadamente do corpus: seis documentos institucionais e diretrizes (Brasil, 2008, 2016, 2019, 2022, 2026; Children's Oncology Group, 2023) e três estudos de sobrevida (Allemani *et al*., 2018; Gatta *et al*., 2014; Hunger *et al*., 2012).

A análise qualitativa envolveu a extração de informações sobre delineamento, população, tipo de câncer, tratamento ou exposição terapêutica e principais desfechos ou contribuições para a revisão. Os estudos foram classificados em quatro categorias de aplicabilidade: direta, para trabalhos específicos sobre pacientes ou sobreviventes de leucemia; indireta, para estudos de câncer pediátrico em geral com contribuições pertinentes ao objeto da revisão; limitada, para trabalhos centrados em exposições pouco frequentes no tratamento convencional da leucemia; e subpopulação, para estudos restritos a sobreviventes de transplante. Essa caracterização é apresentada no Quadro 1. A predominância de estudos específicos de LLA limita a extensão dos resultados a outros tipos de leucemia infantil.

Não foram realizadas avaliação formal do risco de viés nem síntese quantitativa dos resultados. A interpretação considerou o delineamento, a população e as exposições de cada estudo, evitando atribuições causais não sustentadas pelas evidências. A ausência de registro quantitativo da seleção e o caráter dirigido da busca complementar limitam a reprodutibilidade e a abrangência da revisão. A pesquisa utilizou exclusivamente informações disponíveis na literatura, sem coleta direta de dados com participantes.

3. Revisão da Literatura

Os estudos que compõem esta revisão estão caracterizados no Quadro 1, que indica, para cada um deles, a população avaliada, o tipo de câncer, a exposição terapêutica, o principal desfecho descrito e o grau de aplicabilidade aos sobreviventes de leucemia infantil. Ao longo das seções seguintes, as evidências

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

específicas de leucemia são apresentadas separadamente daquelas obtidas em sobreviventes de câncer pediátrico em geral, utilizadas como suporte.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão e aplicabilidade aos sobreviventes de leucemia infantil

Estudo	Delineamento e população	Tipo de câncer	Tratamento ou exposição	Principal desfecho	Aplicabilidade à leucemia
Evidências específicas de leucemia					
Lipshultz *et al*. (1991)	Transversal; 115 sobreviventes	LLA	Doxorrubicina (45 a 550 mg/m²)	Alterações ecocardiográficas subclínicas	Direta
Mody *et al*. (2008)	Coorte CCSS; 5.760 sobreviventes de cinco anos	LLA	Quimioterapia e radioterapia craniana (1970-1986)	Mortalidade tardia, recidiva e neoplasias subsequentes	Direta
Pui *et al*. (2009)	Ensaio clínico (St. Jude Total XV)	LLA	Quimioterapia ajustada ao risco, sem radioterapia craniana profilática	Viabilidade da omissão da irradiação craniana	Direta
Vilela (2010)	Coorte brasileira; 75 pacientes; seguimento médio de 13,7 anos	LLA	Quimioterapia com ou sem radioterapia craniana	Déficit de estatura final e alteração do eixo GH/IGF-1	Direta
Mattano *et al*. (2012)	Ensaio randomizado CCG-1961; 2.056 pacientes	LLA de alto risco	Dexametasona contínua ou em semanas alternadas	Osteonecrose	Direta
Krull *et al*. (2013)	Coorte SJLIFE; 567 adultos	LLA	Quimioterapia isolada ou radioterapia craniana (18 ou 24 Gy)	Comprometimento neurocognitivo	Direta
Schmiegelow *et al*. (2013)	Série colaborativa internacional; 642 casos	LLA	Quimioterapia, radioterapia craniana e transplante	Segundas neoplasias malignas	Direta
Iyer *et al*. (2015)	Revisão sistemática com metanálise	LLA	Quimioterapia isolada	Funcionamento neurocognitivo	Direta
Mulrooney *et al*. (2019)	Coorte SJLIFE; 980 adultos	LLA	Protocolos de diferentes épocas, com e sem radioterapia craniana	Carga cumulativa de condições crônicas	Direta
Dixon *et al*. (2020)	Coorte CCSS; 6.148 sobreviventes	LLA	Terapia estratificada por risco (1970-1999)	Mortalidade tardia, segundas neoplasias e condições crônicas	Direta
Evidências gerais de sobreviventes de câncer pediátrico					
Lopes; Camargo; Bianchi (2000)	Revisão narrativa	Diversos	Quimioterapia e radioterapia	Efeitos tardios e segundas neoplasias	Indireta

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Estudo	Delineamento e população	Tipo de câncer	Tratamento ou exposição	Principal desfecho	Aplicabilidade à leucemia
Mertens *et al*. (2002)	Coorte CCSS; 12.390 sobreviventes e 3.546 irmãos	Diversos	Radioterapia torácica e determinados quimioterápicos	Complicações pulmonares	Limitada
Hudson *et al*. (2003)	Coorte CCSS; 9.535 sobreviventes e 2.916 irmãos	Diversos	Diversos	Estado geral de saúde e saúde mental	Indireta
Oeffinger *et al*. (2006)	Coorte CCSS; 10.397 sobreviventes	Diversos	Diversos	Condições crônicas de saúde	Indireta
Jones *et al*. (2008)	Revisão	Diversos	Ifosfamida, platinas, metotrexato e radioterapia	Efeitos renais e vesicais	Limitada
Wasilewski-Masker *et al*. (2008)	Revisão e diretriz	Diversos	Corticosteroides, metotrexato e radioterapia	Déficit de densidade mineral óssea	Indireta
Armstrong *et al*. (2009)	Coorte CCSS; 20.483 sobreviventes	Diversos	Antraciclinas e radioterapia	Mortalidade tardia por causa	Indireta
Mulrooney *et al*. (2009)	Coorte CCSS; 14.358 sobreviventes e 3.899 irmãos	Diversos	Antraciclinas e radioterapia cardíaca	Insuficiência cardíaca e outros desfechos cardíacos	Indireta
Godinho (2010)	Revisão narrativa	Diversos	Quimioterapia e radioterapia	Efeitos a médio e longo prazo	Indireta
Armstrong *et al*. (2016)	Coorte CCSS; 34.033 sobreviventes	Diversos	Redução das exposições terapêuticas (1970-1999)	Mortalidade tardia	Indireta
Bhakta *et al*. (2017)	Coorte SJLIFE com controles da comunidade	Diversos	Diversos	Carga cumulativa de condições crônicas	Indireta
Turcotte *et al*. (2017)	Coorte CCSS; 23.603 sobreviventes	Diversos	Redução das doses de radioterapia (1970-1999)	Neoplasias subsequentes	Indireta
Brinkman *et al*. (2018)	Revisão	Diversos	Diversos	Sintomas psicológicos e desfechos sociais	Indireta
Chemaitilly *et al*. (2018)	Revisão	Diversos	Radioterapia de crânio, pescoço e pelve	Endocrinopatias	Indireta
Fernandes (2018)	Avaliação econômica	Diversos	Antraciclinas com dexrazoxano; radioterapia com prótons	Cardiotoxicidade e custo-efetividade da prevenção	Indireta
Skinner (2018)	Revisão	Diversos	Ifosfamida e cisplatina	Toxicidade renal	Limitada
Martins (2022)	Coorte brasileira; 245 sobreviventes	Diversos	Quimioterapia e/ou radioterapia	Efeitos endócrino-metabólicos e auditivos	Indireta

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Estudo	Delineamento e população	Tipo de câncer	Tratamento ou exposição	Principal desfecho	Aplicabilidade à leucemia
Chow *et al*. (2023)	Seguimento de ensaios clínicos; 195 sobreviventes	LLA, linfoma de Hodgkin e osteossarcoma	Doxorrubicina com ou sem dexrazoxano	Função ventricular em longo prazo	Indireta
Ehrhardt *et al*. (2023)	Revisão sistemática e diretriz	Diversos	Antraciclinas e radioterapia torácica	Vigilância de cardiomiopatia	Indireta
Reis *et al*. (2024)	Revisão sistemática	Diversos	Quimioterapia e radioterapia	Repercussões cardiovasculares	Indireta
DeVine *et al*. (2025)	Revisão narrativa das diretrizes do COG	Diversos	Todas as exposições	Seguimento baseado em exposição	Indireta
Evidência de subpopulação submetida a transplante					
Cunha (2016)	Revisão sistemática; oito estudos	Câncer hematológico	Transplante de células-tronco hematopoiéticas	Saúde mental	Subpopulação

Fonte: elaborado pelas autoras (2026). Legenda: CCSS – Childhood Cancer Survivor Study; SJLIFE – St. Jude Lifetime Cohort Study; COG – Children's Oncology Group; LLA – leucemia linfoblástica aguda. Direta: população composta por sobreviventes de leucemia; indireta: sobreviventes de câncer pediátrico em geral, com aplicabilidade dependente da exposição recebida; limitada: exposições pouco frequentes no tratamento convencional da leucemia; subpopulação: sobreviventes de transplante.

3.1 Epidemiologia e evolução da sobrevida

O câncer pediátrico representa uma pequena proporção das neoplasias diagnosticadas na população. Segundo dados históricos, corresponde a aproximadamente 1% a 3% dos casos de câncer nos países desenvolvidos e a 2% a 3% no Brasil (Brasil, 2008; Godinho, 2010). Entre os diagnósticos infantojuvenis, destacam-se as leucemias. Registros brasileiros de câncer de base populacional indicavam que leucemias e linfomas correspondiam, respectivamente, a aproximadamente 29% e 15,5% dos casos nessa população, com maior incidência de leucemias entre 1 e 4 anos de idade (Brasil, 2008).

As estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) dimensionam a incidência de câncer entre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. Para o triênio 2020–2022, foram estimados 8.460 casos novos anuais, sendo 4.310 no sexo masculino e 4.150 no feminino (Brasil, 2019). Para 2023–2025, estimaram-se 7.930 casos anuais, dos quais 4.230 no sexo masculino e 3.700 no feminino (Brasil, 2022). Para 2026–2028, a estimativa foi de 7.560 casos anuais, sendo 3.960 no sexo masculino e 3.600 no feminino (Brasil, 2026). Esses valores abrangem o conjunto

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

das neoplasias infantojuvenis, e não apenas as leucemias. Como as edições utilizam bases de dados e procedimentos de estimação atualizados, a diferença entre os triênios não deve ser interpretada, isoladamente, como redução da incidência.

Os avanços terapêuticos, associados ao suporte clínico e à assistência multiprofissional, contribuíram para a melhora do prognóstico do câncer infantojuvenil, especialmente da leucemia linfoblástica aguda (LLA) (Martins, 2022). Entretanto, os percentuais de sobrevida variam conforme o diagnóstico, a população, o período analisado e o indicador utilizado, exigindo cautela nas comparações.

Para o conjunto dos cânceres pediátricos, o estudo EUROCARE-5 estimou sobrevida em cinco anos de 77,9% entre crianças de 0 a 14 anos diagnosticadas entre 2000 e 2007, com dados de 29 países europeus (Gatta *et al*., 2014). No Brasil, uma publicação do INCA de 2016 apresentou estimativa de sobrevida de 64% para a população de 0 a 19 anos, calculada a partir de informações dos Registros de Câncer de Base Populacional e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (Brasil, 2016).

Na LLA, os resultados também dependem do contexto assistencial. Nos ensaios clínicos do Children's Oncology Group, que incluíram 21.626 pacientes de 0 a 22 anos, a sobrevida em cinco anos aumentou de 83,7% entre os diagnosticados de 1990 a 1994 para 90,4% entre os diagnosticados de 2000 a 2005 (Hunger *et al*., 2012). Em um estudo de instituição única com 498 pacientes, tratados sem irradiação craniana profilática, a sobrevida global estimada em cinco anos foi de 93,5% (Pui *et al*., 2009). Nos registros de base populacional do CONCORD-3, a sobrevida em cinco anos de crianças com LLA diagnosticadas entre 2010 e 2014 variou de 49,8% no Equador a 95,2% na Finlândia (Allemani *et al*., 2018), onde esses achados evidenciam diferenças entre países e contextos de tratamento, limitando a generalização dos resultados obtidos em ensaios clínicos e centros de referência.

O aumento da sobrevida ampliou a necessidade de acompanhamento após o tratamento. Em uma coorte de sobreviventes de diferentes neoplasias pediátricas, a incidência cumulativa de pelo menos uma condição crônica de saúde atingiu 73,4% aos 30 anos após o diagnóstico (Oeffinger *et al*., 2006). A persistência e o acúmulo dessas condições ao longo da vida também foram demonstrados por Bhakta *et al*.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

(2017), esses resultados caracterizam a carga de morbidade do câncer pediátrico em geral e não devem ser atribuídos diretamente aos sobreviventes de leucemia.

A mortalidade tardia também permanece relevante. No Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), a mortalidade cumulativa por todas as causas atingiu 18,1% aos 30 anos após o diagnóstico entre sobreviventes de cinco anos diagnosticados entre 1970 e 1986 (Armstrong *et al*., 2009). Em uma análise de períodos posteriores, a mortalidade cumulativa em 15 anos diminuiu de 12,4% entre os diagnosticados no início da década de 1970 para 6,0% entre os diagnosticados na década de 1990. Essa redução esteve associada a mudanças no tratamento e à diminuição de exposições terapêuticas, inclusive entre sobreviventes de LLA (Armstrong *et al*., 2016).

Os efeitos tardios compreendem alterações orgânicas ou psicológicas que persistem ou se manifestam após o término do tratamento. Sua ocorrência envolve as características da doença, as exposições terapêuticas e fatores individuais, como idade ao diagnóstico e predisposição genética (Martins, 2022). Essa origem multifatorial limita a atribuição das complicações exclusivamente à quimioterapia ou à radioterapia.

Entre sobreviventes de LLA, o risco de desfechos tardios varia conforme a época e a intensidade do tratamento. Na coorte de indivíduos diagnosticados entre 1970 e 1986 analisada por Mody *et al*. (2008), a recidiva e as neoplasias subsequentes figuraram entre as principais causas de morte tardia. Por outro lado, Dixon *et al*. (2020) observaram mortalidade tardia relacionada à saúde comparável à da população geral entre sobreviventes tratados com protocolos de risco padrão da década de 1990. Apesar dessa melhora, a carga de condições crônicas permanece relevante (Mulrooney *et al*., 2019), reforçando a necessidade de avaliar conjuntamente a eficácia terapêutica e as repercussões do tratamento em longo prazo.

3.2 Exposições terapêuticas relevantes na leucemia infantil

O risco de efeitos tardios não depende apenas do diagnóstico de leucemia. Ele é determinado, em grande medida, pelas exposições terapêuticas recebidas, por

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

suas doses e pela idade em que ocorreram, às quais se somam os efeitos da própria doença e as características individuais do paciente (Martins, 2022). Por essa razão, as diretrizes atuais de seguimento organizam suas recomendações por agente terapêutico e por campo de irradiação, e não apenas pelo tipo de câncer original (Children's Oncology Group, 2023; DeVine *et al*., 2025). Antes de discutir cada sistema acometido, convém identificar quais exposições são efetivamente características do tratamento da leucemia infantil.

O tratamento da LLA baseia-se em poliquimioterapia prolongada, estratificada por grupos de risco, associada à terapia dirigida ao sistema nervoso central. Entre os fármacos utilizados estão os corticosteroides, as antraciclinas, o metotrexato por via intratecal e sistêmica e, em determinados grupos, os agentes alquilantes e as epipodofilotoxinas. A intensidade dessas exposições varia de forma importante: Dixon *et al*. (2020) distinguiram, em uma mesma coorte, seis grupos de tratamento, desde os esquemas característicos da década de 1970 até os protocolos de risco padrão e de alto risco da década de 1990, além do grupo submetido a tratamento de recidiva ou a transplante.

A radioterapia craniana ilustra bem essa evolução. Durante décadas, a irradiação profilática do sistema nervoso central fez parte do tratamento da maioria das crianças com LLA. Com a intensificação da quimioterapia sistêmica e intratecal, Pui *et al*. (2009) demonstraram que a irradiação craniana profilática poderia ser omitida sem prejuízo do controle da doença, e os protocolos contemporâneos passaram a restringi-la a subgrupos selecionados. Como consequência, parte importante das evidências sobre efeitos endócrinos, neurocognitivos e sobre tumores do sistema nervoso central provém de indivíduos tratados em protocolos mais antigos, e sua aplicação aos sobreviventes atuais requer essa contextualização (Mulrooney *et al*., 2019).

O Quadro 2 sintetiza as principais exposições terapêuticas do tratamento da LLA e os efeitos tardios a elas associados, que orientam a organização das seções seguintes. Exposições pouco frequentes no tratamento convencional da leucemia, como a ifosfamida, os derivados da platina e a radioterapia torácica, são discutidas separadamente na seção 3.8.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Quadro 2 – Principais exposições terapêuticas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e efeitos tardios associados

Exposição terapêutica	Contexto de uso na LLA	Principais efeitos tardios associados
Corticosteroides (prednisona e dexametasona)	Utilizados em todas as fases do tratamento	Redução da densidade mineral óssea e osteonecrose; alterações metabólicas
Antraciclinas (doxorrubicina e daunorrubicina)	Indução e intensificação; dose cumulativa variável conforme o grupo de risco	Alterações miocárdicas subclínicas, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca
Metotrexato intratecal e sistêmico	Tratamento dirigido ao sistema nervoso central, consolidação e manutenção	Alterações neurocognitivas; redução da densidade mineral óssea
Agentes alquilantes (ciclofosfamida)	Consolidação e intensificação, sobretudo em grupos de maior risco	Disfunção gonadal; cistite hemorrágica; neoplasias mieloides relacionadas à terapia
Epipodofilotoxinas (etoposídeo)	Alguns protocolos de alto risco e de recidiva	Leucemia mieloide aguda relacionada à terapia
Radioterapia craniana	Historicamente profilática para a maioria dos pacientes; hoje restrita a subgrupos selecionados	Deficiência de GH e baixa estatura; comprometimento neurocognitivo; tumores do sistema nervoso central; excesso de peso
Transplante de células-tronco hematopoiéticas	Recidiva ou doença de muito alto risco	Efeitos multissistêmicos; perfil de risco distinto do tratamento convencional

Fonte: elaborado pelas autoras (2026), com base em Children's Oncology Group (2023), DeVine *et al.* (2025) e nos estudos do Quadro 1.

3.3 Cardiotoxicidade

3.3.1 Mecanismos biológicos

Os efeitos tardios do tratamento oncológico estão relacionados, entre outros fatores, à ação dos agentes quimioterápicos e da radiação ionizante sobre células não neoplásicas. A cardiotoxicidade associada às antraciclinas é o exemplo mais bem descrito na literatura e apresenta especial relevância porque alterações inicialmente subclínicas podem evoluir ao longo do tempo e tornar-se clinicamente perceptíveis anos após a conclusão do tratamento (Fernandes, 2018).

Segundo Fernandes (2018), o dano cardíaco associado às antraciclinas envolve diferentes mecanismos celulares. Um deles está relacionado à formação de espécies reativas de oxigênio, capazes de causar danos à membrana dos cardiomiócitos, modificar sua permeabilidade e interferir no metabolismo intracelular do cálcio. Essas alterações afetam a estabilidade e o funcionamento das células cardíacas e podem favorecer a ativação de vias relacionadas à apoptose.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Outro mecanismo envolve alterações no metabolismo mitocondrial associadas ao acúmulo de ferro. As mitocôndrias exercem papel essencial na produção de energia e, quando submetidas ao estresse oxidativo, podem apresentar comprometimento de sua atividade. No tecido cardíaco, esse processo assume particular importância em razão da elevada demanda energética necessária para a manutenção da atividade contrátil. Nas células que permanecem viáveis após a agressão, também são descritas alterações na expressão de genes cardíacos específicos, incluindo aqueles relacionados à produção de proteínas sarcoméricas, o que pode comprometer a capacidade contrátil em longo prazo (Fernandes, 2018).

A progressão dessas alterações pode resultar em modificações estruturais e funcionais, incluindo redução da espessura da parede ventricular, aumento da pós-carga e diminuição da contratilidade. Durante a infância, tais alterações merecem atenção adicional porque o organismo ainda se encontra em crescimento. A redução do número de cardiomiócitos funcionais, associada às necessidades decorrentes do crescimento corporal, pode resultar em massa ventricular insuficiente e contribuir para o aparecimento de cardiomiopatia em fases posteriores da vida (Lipshultz *et al*., 1991; Fernandes, 2018).

As alterações cardiovasculares observadas nos sobreviventes não resultam necessariamente de um único mecanismo. Martins (2022) aponta que o próprio processo neoplásico pode participar dessas alterações por meio da produção de citocinas inflamatórias, favorecendo lesão endotelial e efeitos aterogênicos. Onde o risco varia de acordo com a dose cumulativa dos agentes utilizados, a exposição à radioterapia, a idade no momento do tratamento e características genéticas individuais relacionadas aos mecanismos de reparo do DNA e de defesa contra o estresse oxidativo (Fernandes, 2018; Martins, 2022). Essa variabilidade contribui para explicar por que indivíduos submetidos a tratamentos semelhantes podem apresentar repercussões diferentes ao longo da vida.

3.3.2 Desfechos subclínicos e clínicos

A cardiotoxicidade pode se manifestar como alterações ecocardiográficas assintomáticas, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca clínica ou mortalidade cardiovascular.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Esses desfechos não são equivalentes, e suas frequências dependem da população, das exposições terapêuticas e do tempo de acompanhamento.

Lipshultz *et al*. (1991) avaliaram 115 sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre 1 e 15 anos após o tratamento com doxorrubicina. Alterações de pós-carga, contratilidade ou ambas ocorreram em 65% dos pacientes expostos a doses cumulativas iguais ou superiores a 228 mg/m², contra 17% daqueles que receberam 45 mg/m². Esse percentual, também reproduzido por Fernandes (2018), corresponde a alterações ecocardiográficas subclínicas em uma população específica e não deve ser generalizado para todos os sobreviventes de leucemia.

A insuficiência cardíaca clínica constitui um desfecho distinto dessas alterações subclínicas. No Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), com 14.358 sobreviventes de diferentes neoplasias, o risco de insuficiência cardíaca foi 5,9 vezes maior que entre irmãos. Doses de antraciclinas iguais ou superiores a 250 mg/m² estiveram associadas a riscos de duas a cinco vezes maiores de insuficiência cardíaca, doença pericárdica e alterações valvares em comparação com sobreviventes não expostos. A incidência cumulativa desses desfechos aumentou até 30 anos após o diagnóstico (Mulrooney *et al*., 2009).

Em outra análise do CCSS, com 20.483 sobreviventes de cinco anos diagnosticados entre 1970 e 1986, a razão de mortalidade padronizada por causas cardíacas foi de 7,0 (IC 95%: 5,9–8,2), em comparação com a população geral dos Estados Unidos de mesma idade, sexo e ano-calendário (Armstrong *et al*., 2009). Essa medida se refere a diferentes neoplasias e tratamentos históricos, não ao risco individual de todo sobrevivente de leucemia. Em períodos de tratamento mais recentes, observou-se redução das mortes por causas cardíacas (Armstrong *et al*., 2016).

Os fatores associados à cardiotoxicidade incluem dose cumulativa de antraciclinas, idade à exposição, radioterapia e sexo feminino (Fernandes, 2018). Reis *et al*. (2024) também descrevem disfunção ventricular, doença arterial coronariana precoce e hipertensão em sobreviventes de câncer infantil. A aplicação desses achados à LLA exige considerar as exposições efetivamente recebidas e o grupo de risco terapêutico.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Como as alterações cardíacas podem permanecer assintomáticas por anos (Fernandes, 2018), a vigilância da cardiomiopatia se baseia na ecocardiografia, com periodicidade definida pelo risco (Ehrhardt *et al*., 2023). Troponinas e peptídeo natriurético tipo B (BNP) são estudados na avaliação da cardiotoxicidade, mas não substituem a imagem nem são suficientes, isoladamente, para o rastreamento tardio (Fernandes, 2018). As diretrizes do Children's Oncology Group, versão 6.0, deixaram de recomendar ecocardiogramas de vigilância para sobreviventes classificados como de baixo risco de cardiomiopatia (DeVine *et al*., 2025).

O acompanhamento cardiovascular deve, portanto, ser prolongado e individualizado conforme o histórico terapêutico, permitindo identificar alterações e direcionar a vigilância aos sobreviventes de maior risco (Reis *et al*., 2024; Ehrhardt *et al*., 2023).

3.4 Alterações endócrinas e do crescimento

As alterações endócrinas estão entre os efeitos tardios mais frequentes em sobreviventes de câncer infantil. Estima-se que aproximadamente metade dos sobreviventes apresente pelo menos um distúrbio hormonal ao longo da vida, sobretudo entre os tratados com radioterapia de crânio, pescoço ou pelve (Chemaitilly *et al*., 2018). Entre as manifestações descritas estão deficiência do hormônio do crescimento, obesidade, síndrome metabólica e alterações das funções tireoidiana e gonadal (Godinho, 2010). Esses dados provêm de populações com diferentes diagnósticos; nos sobreviventes de leucemia, o crescimento merece atenção especial pela possibilidade de comprometimento do eixo GH/IGF-1.

Do ponto de vista biológico, a exposição da região hipotálamo-hipofisária à radioterapia craniana pode interferir na secreção do hormônio do crescimento (GH) e, consequentemente, na produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), com repercussões sobre o crescimento linear. Vilela (2010) descreve esse comprometimento em pacientes submetidos à irradiação craniana, inclusive em doses de 18 Gy. A alteração desse eixo hormonal durante uma fase de intenso crescimento corporal pode repercutir na velocidade de crescimento e na estatura alcançada posteriormente.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Vilela (2010), em estudo realizado com 75 pacientes tratados para LLA durante a infância e acompanhados por um período médio de 13,7 anos, observou redução da estatura final em relação à população de referência. O comprometimento foi maior entre os pacientes que tinham quatro anos ou menos no momento do diagnóstico. O déficit de crescimento foi mais acentuado entre os pacientes submetidos à irradiação craniana, mas também foi observado, em menor intensidade, entre aqueles que não receberam radioterapia, o que indica que o comprometimento do crescimento não se restringe à exposição à radiação.

Entre os pacientes irradiados, Vilela (2010) também identificou alterações do eixo GH/IGF-1, com relação entre o comprometimento hormonal, o déficit de crescimento e a estatura-alvo estimada a partir da altura dos pais. No mesmo estudo, não foi identificado aumento significativo do índice de massa corporal em comparação com a população de referência, nem alterações relevantes da função tireoidiana. Esses resultados mostram que os efeitos endócrinos não se manifestam da mesma forma em todos os grupos de sobreviventes.

É importante situar esses achados historicamente. As evidências sobre o déficit de crescimento e a deficiência de GH na LLA decorrem, em grande parte, de protocolos nos quais a radioterapia craniana era utilizada com maior frequência. Com a restrição progressiva dessa modalidade (Pui *et al*., 2009), o perfil de complicações endócrinas dos sobreviventes mais recentes modificou-se, embora as condições endócrinas continuem entre as mais frequentes mesmo nos tratados sem irradiação craniana (Mulrooney *et al*., 2019).

A possibilidade de reposição do hormônio do crescimento em sobreviventes com comprometimento do eixo GH/IGF-1 também é discutida por Vilela (2010). A preocupação está relacionada à segurança desse tratamento diante do histórico de neoplasia e ao possível risco de recidiva ou de uma segunda neoplasia. A literatura analisada pela autora não demonstrou aumento consistente dessas ocorrências associado à utilização do hormônio, embora a avaliação dos riscos e benefícios deva considerar as características individuais de cada paciente.

Resultados de uma coorte brasileira mais recente, composta por sobreviventes de diferentes tipos de câncer infantojuvenil, ampliam a compreensão

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

dessas alterações. Martins (2022), ao avaliar 245 sobreviventes acompanhados por um período médio de 8,5 anos, identificou sobrepeso, obesidade e distúrbios da tireoide entre os efeitos tardios mais incidentes, com associação entre a exposição à radioterapia e a ocorrência de baixa estatura e alterações tireoidianas. A diferença em relação aos achados de Vilela (2010) deve ser interpretada considerando que se trata de uma população mais ampla, exposta a tratamentos distintos dos empregados exclusivamente na LLA.

O acompanhamento endócrino em longo prazo assume, portanto, papel importante entre os sobreviventes tratados durante a infância. A utilização de curvas de crescimento permite observar mudanças na trajetória esperada, e a avaliação do peso e do desenvolvimento puberal integra esse acompanhamento (Vilela, 2010). Como o intervalo até o aparecimento das endocrinopatias é variável, recomenda-se uma abordagem sistemática, com avaliações periódicas definidas pelos fatores de risco de cada indivíduo (Chemaitilly *et al*., 2018).

3.5 Alterações neurocognitivas e psicossociais

3.5.1 Alterações neurocognitivas

No campo neurocognitivo, são descritas repercussões capazes de interferir na aquisição de competências escolares e sociais, especialmente entre crianças submetidas a tratamentos com maior impacto sobre o sistema nervoso central (Godinho, 2010). A exposição à radioterapia craniana e a determinados esquemas de quimioterapia dirigida ao sistema nervoso central está associada a maior comprometimento, embora a manifestação e a intensidade das alterações não sejam uniformes entre os sobreviventes.

A evidência mais abrangente em sobreviventes de LLA provém do estudo de Krull *et al*. (2013), que avaliou 567 adultos tratados na infância. As taxas de comprometimento variaram de 28,6% a 58,9% conforme o domínio avaliado, com maior frequência em funções executivas, velocidade de processamento e memória, e a gravidade aumentou de acordo com a dose de radioterapia craniana. Os sobreviventes tratados apenas com quimioterapia também apresentaram

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

comprometimento superior ao esperado, e, entre os não irradiados, a exposição à dexametasona esteve associada a pior desempenho em atenção e funções executivas. O comprometimento neurocognitivo associou-se a menor escolaridade e a desemprego.

Esses resultados são coerentes com a metanálise de Iyer *et al*. (2015), que reuniu estudos com sobreviventes de LLA tratados exclusivamente com quimioterapia e identificou desempenho inferior ao de grupos de comparação em diferentes domínios cognitivos. Em conjunto, os dois trabalhos indicam que a omissão da radioterapia craniana reduz, mas não elimina, o risco de alterações neurocognitivas, de modo que o acompanhamento do desempenho escolar e cognitivo permanece pertinente para os sobreviventes tratados com protocolos atuais.

Assim como ocorre com as alterações endócrinas, parte das evidências sobre os efeitos neurocognitivos mais graves decorre de protocolos antigos, nos quais doses de 18 a 24 Gy de irradiação craniana eram empregadas rotineiramente. A interpretação desses dados deve considerar tanto as características do tratamento quanto o momento do desenvolvimento em que ocorreu a exposição (Godinho, 2010; Krull *et al*., 2013).

3.5.2 Saúde mental e repercussões psicossociais

A saúde mental e o funcionamento social constituem dimensões relacionadas, porém distintas, do funcionamento cognitivo. De modo geral, a maioria dos sobreviventes de câncer infantil apresenta bom ajustamento psicológico, mas, em comparação com irmãos, há maior risco de sintomas de ansiedade e depressão, além de menor alcance educacional e profissional; as morbidades físicas resultantes do tratamento estão associadas a pior funcionamento psicossocial (Brinkman *et al*., 2018).

Em uma perspectiva populacional, Hudson *et al*. (2003), ao compararem 9.535 sobreviventes adultos de câncer infantil com 2.916 irmãos, verificaram maior comprometimento da saúde mental entre os sobreviventes, além de maior ocorrência de limitações nas atividades e de condições adversas relacionadas à saúde geral.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Esses resultados referem-se a sobreviventes de diferentes neoplasias e indicam que as consequências do câncer infantil e de seu tratamento podem permanecer presentes muitos anos após o diagnóstico.

Cunha (2016) investigou especificamente os sobreviventes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas durante a infância ou a adolescência, subgrupo exposto a regimes de condicionamento e a complicações que não fazem parte do tratamento convencional da leucemia. A revisão reuniu oito estudos, abrangendo 8.449 indivíduos, dos quais 1.009 eram sobreviventes de transplante, e avaliou depressão, autoestima, distúrbios de conduta, funcionamento social e alterações relacionadas ao comportamento, à alimentação e ao sono. Por se tratar de uma subpopulação de maior complexidade terapêutica, seus resultados não devem ser estendidos aos sobreviventes tratados exclusivamente com quimioterapia.

Nessa revisão, os resultados tendiam a ser mais desfavoráveis quando os pais respondiam aos instrumentos de avaliação e entre os sobreviventes avaliados na vida adulta. Entre as variáveis associadas aos desfechos estavam os efeitos físicos tardios, a intensidade do tratamento sobre o sistema nervoso central e a depressão materna (Cunha, 2016). A presença desses fatores evidencia que a saúde mental dos sobreviventes não deve ser analisada apenas a partir das consequências biológicas do tratamento, pois o contexto familiar e as repercussões físicas que permanecem após a terapia também se relacionam à maneira como esses indivíduos vivenciam o período posterior à doença.

A compreensão das repercussões neurocognitivas e psicossociais amplia, portanto, a análise dos efeitos tardios do tratamento da leucemia infantil. O tratamento ocorre em uma fase marcada pelo desenvolvimento físico, cognitivo, emocional e social, e alterações que surgem nesse período podem acompanhar o indivíduo em outras etapas da vida. O acompanhamento posterior precisa considerar não apenas a sobrevivência à doença, mas também as condições em que o indivíduo segue seu desenvolvimento (Godinho, 2010; Brinkman *et al*., 2018).

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

3.6 Alterações ósseas e metabólicas

Entre as alterações musculoesqueléticas descritas em sobreviventes de câncer pediátrico (Godinho, 2010), as que guardam relação mais direta com o tratamento da leucemia são o comprometimento da massa óssea e a osteonecrose, ambos associados principalmente ao uso de corticosteroides. Nos sobreviventes de LLA tratados em protocolos sem radioterapia craniana, as condições musculoesqueléticas figuram, ao lado das endócrinas, entre as mais frequentes (Mulrooney *et al*., 2019).

Wasilewski-Masker *et al*. (2008) descrevem diferentes fatores que podem contribuir para uma menor aquisição de massa óssea durante a infância e a adolescência. Entre eles estão a própria doença neoplásica, a desnutrição, a redução da atividade física durante o tratamento, o uso de corticosteroides e de metotrexato e a exposição à radioterapia. Alterações endócrinas associadas ao tratamento, como a deficiência do hormônio do crescimento, também podem contribuir para o comprometimento da densidade mineral óssea. Como o tratamento ocorre em uma fase de crescimento e de formação do pico de massa óssea, as consequências podem permanecer além do período de tratamento e incluem maior risco de fraturas, deformidades esqueléticas e dor crônica.

A osteonecrose é uma complicação particularmente relevante na LLA. No ensaio CCG-1961, que incluiu 2.056 crianças e adolescentes com LLA de alto risco, a incidência cumulativa de osteonecrose em cinco anos foi de 7,7%, variando de 1,0% entre os pacientes de 1 a 9 anos a 9,9% entre os de 10 a 15 anos e 20,0% entre os de 16 a 21 anos, com maior frequência no sexo feminino entre os pacientes com 10 anos ou mais. A administração de dexametasona em semanas alternadas, em substituição ao esquema contínuo, esteve associada à redução desse risco (Mattano *et al*., 2012). Esses resultados mostram que a idade e o esquema de administração do corticosteroide são determinantes importantes e que o risco pode ser reduzido por modificações do próprio protocolo.

As repercussões metabólicas também integram esse conjunto. Sobrepeso, obesidade, diabetes mellitus e síndrome metabólica são descritos entre os efeitos tardios endócrino-metabólicos de sobreviventes de câncer infantil (Chemaitilly *et al*.,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

2018). Na coorte brasileira de Martins (2022), observou-se tendência de aumento dos escores de índice de massa corporal após o tratamento, especialmente nas faixas etárias de 5 a 9 anos e de 10 a 19 anos, enquanto Vilela (2010), em pacientes tratados para LLA, não encontrou aumento significativo desse índice. A divergência entre os estudos indica que o risco metabólico depende das características da população e do tratamento recebido e reforça a importância de acompanhar peso, estatura e hábitos de vida ao longo do seguimento.

3.7 Neoplasias subsequentes

O desenvolvimento de uma nova neoplasia está entre as complicações tardias mais graves observadas após o tratamento do câncer na infância. Antes de discutir sua frequência, é necessário distinguir eventos que não são equivalentes: a recidiva corresponde ao retorno da doença original; a neoplasia subsequente, ou segunda neoplasia, é um novo tumor primário, histologicamente distinto do primeiro. Entre as neoplasias subsequentes, diferenciam-se ainda as neoplasias mieloides relacionadas à terapia, os tumores sólidos e os tumores do sistema nervoso central associados à radioterapia (Schmiegelow *et al*., 2013; Children's Oncology Group, 2023).

Em sobreviventes de câncer infantil de modo geral, Lopes, Camargo e Bianchi (2000) relatam que entre 3% e 12% dos pacientes desenvolvem uma segunda neoplasia nos primeiros 20 anos após o diagnóstico inicial, e Godinho (2010) aponta maior ocorrência em tireoide, mama, ossos e sistema nervoso central. A amplitude desse intervalo reflete as diferenças entre as populações estudadas e as exposições terapêuticas recebidas, e a distribuição por órgão acompanha, em grande parte, os campos de irradiação utilizados em cada tipo de câncer.

Os dados específicos de LLA permitem maior precisão. No estudo de Mody *et al*. (2008), a recidiva da leucemia foi responsável por 483 mortes tardias e as segundas neoplasias, por 89, o que evidencia que se trata de eventos de magnitude distinta. No mesmo estudo, 185 sobreviventes desenvolveram 199 neoplasias subsequentes, das quais 53% estavam localizadas no sistema nervoso central. Na maior série internacional sobre o tema, que reuniu 642 casos de segunda neoplasia

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

após o tratamento da LLA, os tipos mais comuns foram a leucemia mieloide aguda, os tumores cerebrais não meningiomas e a síndrome mielodisplásica; 89% dos pacientes com tumores cerebrais haviam recebido irradiação craniana (Schmiegelow *et al*., 2013).

Esses achados indicam que, na leucemia, as neoplasias subsequentes se distribuem em dois grupos principais. As neoplasias mieloides relacionadas à terapia estão associadas à quimioterapia, em particular aos agentes alquilantes e às epipodofilotoxinas, enquanto os tumores do sistema nervoso central estão associados à radioterapia craniana (Schmiegelow *et al*., 2013; Children's Oncology Group, 2023). Martins (2022) também descreve a associação desse risco com a radioterapia e com determinados agentes antineoplásicos.

A redução das exposições terapêuticas tem modificado esse cenário. Turcotte *et al*. (2017), ao analisarem 23.603 sobreviventes de câncer infantil, observaram que a incidência cumulativa de neoplasias malignas subsequentes em 15 anos diminuiu de 2,1% entre os diagnosticados na década de 1970 para 1,3% entre os diagnosticados na década de 1990, redução associada à diminuição das doses de radioterapia. Entre os sobreviventes de LLA tratados com protocolos de risco padrão da década de 1990, o risco de segundas neoplasias malignas foi comparável ao da população geral (Dixon *et al*., 2020). Ainda assim, o histórico terapêutico permanece uma informação essencial para direcionar a vigilância, sobretudo entre os indivíduos irradiados.

3.8 Outros efeitos descritos em sobreviventes de câncer pediátrico

Alguns efeitos tardios frequentemente citados na literatura sobre sobreviventes de câncer infantil estão associados a exposições que não são típicas do tratamento convencional da leucemia. Esses efeitos são apresentados nesta seção para oferecer uma visão completa do tema, com a ressalva de que sua aplicabilidade aos sobreviventes de leucemia é limitada e depende de exposições específicas.

As repercussões renais ilustram essa situação. Jones *et al*. (2008) descrevem que medicamentos como ifosfamida, cisplatina, carboplatina e metotrexato podem

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

estar associados a diferentes formas de nefrotoxicidade, com manifestações como hipertensão arterial, proteinúria e graus variados de comprometimento glomerular e tubular. Skinner (2018) relata toxicidade glomerular crônica em 20% a 50% dos pacientes tratados com ifosfamida e em 60% a 80% dos tratados com cisplatina. A ifosfamida e os derivados da platina, contudo, são empregados sobretudo no tratamento de tumores sólidos e não integram a maioria dos protocolos de LLA, de modo que essas frequências não devem ser apresentadas como típicas de sobreviventes de leucemia.

No sistema urinário, a cistite hemorrágica está associada à exposição a agentes alquilantes, como a ciclofosfamida e a ifosfamida, e à radioterapia, podendo evoluir, em alguns casos, para fibrose vesical (Godinho, 2010; Jones *et al*., 2008). Como a ciclofosfamida faz parte de diversos protocolos de LLA, esse é o efeito urinário com maior potencial de aplicação ao objeto deste estudo.

No sistema respiratório, os efeitos tardios podem envolver lesão intersticial e pneumonite, com possibilidade de progressão para fibrose pulmonar (Godinho, 2010). Mertens *et al*. (2002), ao avaliarem 12.390 sobreviventes de câncer infantil e 3.546 irmãos, observaram maior risco de fibrose pulmonar, pneumonia recorrente, tosse crônica, pleurisia e dispneia aos esforços entre os sobreviventes, em associação com a radioterapia torácica e com determinados agentes quimioterápicos. Essas exposições são mais relevantes em outros cânceres pediátricos; nos sobreviventes de leucemia, as complicações pulmonares tardias dizem respeito principalmente aos indivíduos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, cujo condicionamento pode incluir irradiação corporal total (Children's Oncology Group, 2023).

3.9 Seguimento baseado em risco e redução de efeitos tardios

O acompanhamento dos sobreviventes deve incluir, além da vigilância da recidiva, a avaliação das possíveis consequências do tratamento, com exames clínicos e laboratoriais direcionados aos órgãos e sistemas sob maior risco (Lopes; Camargo; Bianchi, 2000). As necessidades de seguimento variam conforme as

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

modalidades terapêuticas, as doses recebidas e a idade à exposição (Godinho, 2010).

As diretrizes de seguimento do Children's Oncology Group, versão 6.0, publicada em 2023, destinam-se a sobreviventes que concluíram o tratamento há pelo menos dois anos e organizam a vigilância conforme as exposições terapêuticas (Children's Oncology Group, 2023). Essa versão incorporou recomendações sobre predisposição genética ao câncer, novas modalidades de tratamento e vacinação, além de retirar a indicação de ecocardiogramas de vigilância para sobreviventes classificados como de baixo risco de cardiomiopatia (DeVine *et al*., 2025).

Na leucemia infantil, o planejamento do seguimento deve considerar a dose cumulativa de antraciclinas, os campos e as doses de radioterapia, o uso de alquilantes e corticosteroides, a realização de transplante e a idade à exposição. O registro detalhado do tratamento permite individualizar as avaliações conforme os riscos de cada sobrevivente (Children's Oncology Group, 2023; DeVine *et al*., 2025). O Quadro 2 sintetiza essas relações entre exposições e efeitos tardios.

A prevenção também envolve ajustes durante o tratamento. A restrição da radioterapia craniana (Pui *et al*., 2009) e a redução de exposições conforme o risco da doença estiveram associadas à diminuição da mortalidade tardia e das neoplasias subsequentes (Armstrong *et al*., 2016; Dixon *et al*., 2020). A administração de dexametasona em semanas alternadas também reduziu o risco de osteonecrose em pacientes com LLA de alto risco (Mattano *et al*., 2012).

Na cardioproteção, o uso de dexrazoxano antes da doxorrubicina esteve associado à preservação da função ventricular esquerda quase 20 anos após o tratamento de pacientes com LLA, linfoma de Hodgkin ou osteossarcoma (Chow *et al*., 2023). Fernandes (2018) identificou resultados favoráveis de custo-efetividade no contexto do Sistema Único de Saúde, especialmente em crianças menores de cinco anos. Esses resultados podem subsidiar decisões de incorporação, mas não constituem indicação clínica universal.

O seguimento prolongado e baseado nas exposições permite identificar e manejar alterações cardiovasculares, endócrinas, neurocognitivas, psicossociais e ósseas, além de orientar a vigilância de neoplasias subsequentes. Dessa forma, o

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

cuidado após o tratamento abrange tanto o controle da doença quanto a saúde e a qualidade de vida dos sobreviventes (Lopes; Camargo; Bianchi, 2000; DeVine *et al*., 2025).

4. Considerações Finais

A revisão evidenciou que o aumento da sobrevida na leucemia infantil amplia a necessidade de atenção aos efeitos tardios do tratamento. As evidências analisadas, predominantemente referentes à leucemia linfoblástica aguda, destacam alterações cardíacas, endócrinas, do crescimento, neurocognitivas, psicossociais e ósseas, além de neoplasias subsequentes. Os efeitos renais e pulmonares apresentam aplicabilidade mais restrita, conforme as exposições recebidas e a realização de transplante.

O risco dessas complicações varia com as doses e modalidades terapêuticas, a idade à exposição e as características individuais. Embora coortes mais recentes indiquem redução da mortalidade tardia e das neoplasias subsequentes, a ocorrência de condições crônicas permanece relevante. Os resultados de protocolos antigos devem, portanto, ser interpretados considerando as mudanças no tratamento.

O seguimento em longo prazo deve ser individualizado conforme o histórico terapêutico e os fatores de risco, permitindo direcionar as avaliações aos sistemas mais vulneráveis e identificar alterações que podem se manifestar somente anos após a terapia.

Por seu caráter narrativo, pela ausência de avaliação formal da qualidade dos estudos e pela inclusão de evidências gerais de câncer pediátrico, esta revisão apresenta limitações quanto à generalização dos achados e à atribuição causal. Ainda assim, reforça a importância do acompanhamento baseado nas exposições terapêuticas para a prevenção e o manejo das complicações e para a qualidade de vida dos sobreviventes.

Referências

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

ALLEMANI, C. *et al*. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Acesso em: 9 out. 2026.

ARMSTRONG, G. T. *et al*. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 14, p. 2328–2338, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1425. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2677921/. Acesso em: 7 out. 2026.

ARMSTRONG, G. T. *et al*. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 9, p. 833–842, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1510795. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510795. Acesso em: 7 out. 2026.

BHAKTA, N. *et al*. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). **The Lancet**, v. 390, n. 10112, p. 2569–2582, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31610-0. Acesso em: 7 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer na criança e no adolescente no Brasil**: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/cancer-na-crianca-e-no-adolescente-no-brasil. Acesso em: 7 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/incidencia_mortalidade_morbidade.pdf. Acesso em: 9 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/09/1510486/estimativa-2023.pdf. Acesso em: 9 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2026**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao. Acesso em: 7 out. 2026.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

BRINKMAN, T. M. *et al*. Psychological symptoms, social outcomes, socioeconomic attainment, and health behaviors among survivors of childhood cancer: current state of the literature. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 21, p. 2190–2197, 2018. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6053297/. Acesso em: 7 out. 2026.

CHEMAITILLY, W. *et al*. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 21, p. 2153–2159, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3268. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3268. Acesso em: 7 out. 2026.

CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. **Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers**. Version 6.0. Monrovia: Children's Oncology Group, 2023. Disponível em: http://www.survivorshipguidelines.org/. Acesso em: 7 out. 2026.

CHOW, E. J. *et al*. Dexrazoxane and long-term heart function in survivors of childhood cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 12, p. 2248–2257, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.02423. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02423. Acesso em: 7 out. 2026.

CUNHA, R. S. M. **Repercussões na saúde mental dos sobreviventes ao transplante de células-tronco hematopoiéticas para tratamento do câncer hematológico na infância e na adolescência**: revisão sistemática da literatura. 2016. 58 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: https://www.bdtd.uerj.br/handle/1/13725. Acesso em: 12 mar. 2026.

DEVINE, A. *et al*. The Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers: a review. **JAMA Oncology**, v. 11, n. 5, p. 544–553, 2025. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.6812. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.6812. Acesso em: 7 out. 2026.

DIXON, S. B. *et al*. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 29, p. 3418–3429, 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.00493. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.20.00493. Acesso em: 7 out. 2026.

EHRHARDT, M. J. *et al*. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. **The Lancet Oncology**, v. 24, n. 3, p. e108–e120, 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00012-8. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00012-8. Acesso em: 7 out. 2026.

FERNANDES, R. R. A. **Câncer pediátrico**: avaliação econômica de tecnologias que previnem efeitos colaterais ao tratamento. 2018. 91 f. Tese (Doutorado em

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.bdtd.uerj.br/handle/1/14425. Acesso em: 28 mar. 2026.

GATTA, G. *et al*. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 1, p. 35–47, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5. Acesso em: 9 out. 2026.

GODINHO, F. A. F. Efeitos a médio/longo prazo da doença oncológica na infância e adolescência. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 24, n. 2, p. 33–40, 2010. Disponível em: https://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v24n2/v24n2a02.pdf. Acesso em: 25 mar. 2026.

HUDSON, M. M. *et al*. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **JAMA**, v. 290, n. 12, p. 1583–1592, 2003. DOI: 10.1001/jama.290.12.1583. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.290.12.1583. Acesso em: 11 set. 2026.

HUNGER, S. P. *et al*. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 14, p. 1663–1669, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8018. Acesso em: 9 out. 2026.

IYER, N. S. *et al*. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. **Blood**, v. 126, n. 3, p. 346–353, 2015. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627414.

JONES, D. P. *et al*. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 51, n. 6, p. 724–731, 2008. DOI: 10.1002/pbc.21695. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pbc.21695. Acesso em: 11 set. 2026.

KRULL, K. R. *et al*. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 35, p. 4407–4415, 2013. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3842908/. Acesso em: 7 out. 2026.

LIPSHULTZ, S. E. *et al*. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 12, p. 808–815, 1991. DOI: 10.1056/NEJM199103213241205.

LOPES, L. F.; CAMARGO, B.; BIANCHI, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 277–284, 2000. DOI: 10.1590/S0104-42302000000300014. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-42302000000300014. Acesso em: 11 set. 2026.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

MARTINS, R. S. **Incidência de efeitos tardios do tratamento oncológico em sobreviventes de câncer infantojuvenil**. 2022. Tese (Doutorado Direto em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022. DOI: 10.11606/T.17.2022.tde-08112022-171708. Disponível em: https://doi.org/10.11606/T.17.2022.tde-08112022-171708. Acesso em: 7 out. 2026.

MATTANO, L. A. *et al*. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 9, p. 906–915, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70274-7. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70274-7. Acesso em: 7 out. 2026.

MERTENS, A. C. *et al*. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 95, n. 11, p. 2431–2441, 2002. DOI: 10.1002/cncr.10978. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cncr.10978. Acesso em: 11 set. 2026.

MODY, R. *et al*. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Blood**, v. 111, n. 12, p. 5515–5523, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117150. Disponível em: https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117150. Acesso em: 11 set. 2026.

MULROONEY, D. A. *et al*. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. **BMJ**, v. 339, art. b4606, 2009. DOI: 10.1136/bmj.b4606. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.b4606. Acesso em: 7 out. 2026.

MULROONEY, D. A. *et al*. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. **The Lancet Haematology**, v. 6, n. 6, p. e306–e316, 2019. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30050-X. Acesso em: 7 out. 2026.

OEFFINGER, K. C. *et al*. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 15, p. 1572–1582, 2006. DOI: 10.1056/NEJMsa060185. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185. Acesso em: 30 mar. 2026.

PUI, C.-H. *et al*. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 26, p. 2730–2741, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0900386. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900386. Acesso em: 7 out. 2026.

REIS, I. D. G. *et al*. Estudando os efeitos a longo prazo dos tratamentos do câncer infantil na saúde cardiovascular dos sobreviventes. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 7, p. 637–649, 2024. DOI:

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/09/2026 - **Accepted:** 16/10/2026
Vol: 13.22
DOI: 10.66104/vetan104
Pages: 1-33

10.51891/rease.v10i7.14783. Disponível em: https://doi.org/10.51891/rease.v10i7.14783. Acesso em: 7 out. 2026.

SCHMIEGELOW, K. *et al*. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 19, p. 2469–2476, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.0500. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.0500. Acesso em: 7 out. 2026.

SKINNER, R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 215–225, 2018. DOI: 10.1007/s00467-017-3662-z. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00467-017-3662-z. Acesso em: 11 set. 2026.

TURCOTTE, L. M. *et al*. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among 5-year survivors of childhood cancer, 1970–2015. **JAMA**, v. 317, n. 8, p. 814–824, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.0693. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2017.0693. Acesso em: 7 out. 2026.

VILELA, M. I. O. P. **Déficit do crescimento e alteração do eixo GH/IGF1 em pacientes tratados para leucemia linfoblástica aguda na infância**. 2010. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-8DFK6X. Acesso em: 18 mar. 2026.

WASILEWSKI-MASKER, K. *et al*. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. **Pediatrics**, v. 121, n. 3, p. e705–e713, 2008. DOI: 10.1542/peds.2007-1396. Disponível em: https://doi.org/10.1542/peds.2007-1396. Acesso em: 11 set. 2026.

CC BY