Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

PERFIL HEMATOLÓGICO E QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

HEMATOLOGIC PROFILE AND QUALITY OF LIFE FROM CHILDREN UNDERGOING ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY

Fernanda Miguel de Andrade[1]
Welma Emidio da Silva[2]
Lídia Pinheiro da Nóbrega[3]
Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório[4]

RESUMO - O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil hematológico e a qualidade de vida de crianças submetidas à quimioterapia antineoplásica. Para isso foi realizada uma revisão de literatura nas bases em bases de dados eletrônicos (Pubmed, SciELO e Lilacs), livros e manuais do ministério da saúde brasileiros, sendo selecionados publicações dos últimos vinte anos. Os dados obtidos foram analisados descritivamente. Os dados encontrados mostram que efeitos colaterais do tratamento quimioterápicos repercute negativamente na qualidade de vida das crianças, sendo a toxicidade hematológica o efeito mais comum. Os principais efeitos toxicos dos quimioterápicos sobre os elementos hematológicos são leucopenia, trombocitopenia e plaquetopenia. Conclui-se que são necessárias alternativas ao tratamento quimioterápico antineoplásico que venham a reduzir os danos aos elementos sanguíneos, uma vez que esses são essenciais para reintegrar a criança na sociedade com uma boa qualidade de vida.

Palavras-Chaves: Câncer infantil; Quimioterapicos; Toxicidade hematológica; Qualidade de Vida.

[1] Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. E-mail: fernanda_miguel3@yahoo.com.br
[2] Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco-UFRPE. Docente da Faculdade de Integração do Sertão-FIS, Serra Talhada, PE. E-mail: welmaesilva@gmail.com
[3] Especialista em Psicopedagogia pelas Faculdades Integradas de Patos-FIP. Docente da Faculdade de Integração do Sertão-FIS, Serra Talhada, PE. E-mail: lidiapinheiro03@gmail.com
[4] Doutora em Biociência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco-UFRPE. Docente da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Departamento de Histologia, Recife, PE. E-mail: fcas14@hotmail.com

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

ABSTRACT - The objective of this study was to analyze the hematological profile and quality of life of children submitted to antineoplastic chemotherapy. For this, a literature review was carried out at the bases in electronic databases (Pubmed, SciELO and Lilacs), books and manuals of the Brazilian health ministry, and publications of the last twent years were selected. The data were analyzed descriptively. The data found show that side effects of chemotherapy treatment, negatively affect the quality of life of children, being the hematological toxicity or the most common effect. The main toxic effects of chemotherapy on the hematological elements are leucopenia and thrombocytopenia. It is concluded that alternatives to antineoplastic chemotherapeutic treatment are needed that will reduce the damages to the blood elements, since these are essential to reintegrate a child in the society with a good quality of life.

Keywords: Childhood cancer; Chemotherapics; Haematological toxicity; Quality of life.

INTRODUÇÃO

O câncer caracteriza-se por ser um conjunto de doenças, cada uma delas com suas próprias características biológicas, clínicas e epidemiológicas, que têm em comum a proliferação descontrolada de células malignas que comprometem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (FONSECA; ELUF-NETO, WUNSCH-FILHO, 2010; BRASIL, 2012). Devido sua alta incidência, tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, o câncer configura-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial (GUERRA; GALLO; MENDONÇA., 2005).

No Brasil, as neoplasias malignas ainda se encontram em índices elevados na população infantil, sendo as principais causas de morte por doença em indivíduos entre um e 14 anos (RODRIGUES; CAMARGO, 2003). No entanto, com os avanços dos recursos tecnológicos destinados à detecção, ao diagnóstico e ao tratamento dessa doença, se há um aumento da sobrevida desses pacientes (GRABOIS; OLIVEIRA; CARVALHO, 2013). Segundo Menezes et al. (2007), a maioria dos cânceres infantis podem ser considerados curáveis se o diagnóstico for precoce, preciso e se a terapêutica instituída for adequada.

Atualmente, as principais alternativas para o tratamento das neoplasias malignas são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo, na maioria dos casos, necessário a combinação entre diferentes técnicas (BRANDÃO et al., 2010). A quimioterapia é, dentre as modalidades de tratamento, a que possui maior índice de cura e a que mais aumenta a sobrevida dos pacientes oncóticos (BONASSA; GATO, 2012).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Os quimioterápicos são substâncias químicas que interferem o crescimento e proliferação celular, sendo utilizadas com o objetivo primário de destruir as células neoplásicas (ALMEIDA et al., 2005). Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica lesando todas as células em proliferação, sem distinguir as células malignas das normais e, deste modo, tem como consequência o aparecimento de efeitos colaterais (BONASSA; GATO, 2012).

O sangue é um tecido fundamental para a manutenção de todos os demais tecidos e órgãos do organismo. Ele é composto pelo plasma sanguíneo, líquido constituído por água e por diversos elementos dissolvidos e coloidais, e pelos elementos figurados, que são as células e as plaquetas (TORTORA; DERRICKSON, 2017), sendo assim, o equilíbrio e a manutenção da produção dos elementos sanguíneos são essenciais para a manutenção da homeostase do organismo.

A hematopoiese é um processo de alta atividade mitótica e rápida proliferação celular. Esta característica faz com que a medula óssea seja extremamente susceptível aos efeitos destas drogas. Estudos mostram que os quimioterápicos são mielossupressores ou mielotóxicos, pois deixam a medula óssea incapaz de repor os elementos figurados do tecido sanguíneo, provocando assim anemia, leucopenia e trombocitopenia (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

Esses efeitos adversos, aumentam significativamente os riscos de morbidade e mortalidade, o que torna o tratamento com quimioterápicos dose limitante e de grande repercussão para a qualidade de vida das crianças (SCHWENKGLENKS et al., 2006; BRASIL, 2008). Assim, esse trabalho tem como objetivo, analisar o perfil hematológico e a qualidade de vida de crianças submetidas à quimioterapia antineoplásica, visto que os elementos hematológicos influenciam ou são essenciais no processo saúde/doença do paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica, com caráter exploratório-descritivo, realizado no período de julho a novembro de 1017. Para isso, foi realizado uma busca bibliográfica nas bases de dados do Pubmed (U.S. National Library of Medicine), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foi utilizada para o rastreamento dos artigos a combinação dos seguintes descritores: Câncer infantil, Quimioterapia, Toxicidade hematológica e qualidade de vida. Dados informativos também foram pesquisados em livros que tratam da

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

temática deste estudo e em manuais do Ministério da Saúde Brasileira. Para complementar a busca, as listas de referência dos artigos relevantes também foram avaliadas.

Como critério de inclusão usou-se: artigos completos e capítulos de livros nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 20 anos, que contivessem em seus títulos as palavras chaves definidas na pesquisa. Os critérios de exclusão foram: estudos em duplicatas nas diferentes bases de dados ou que, após a leitura do resumo, não atendesse aos objetivos da pesquisa. Em seguida foi realizado a análise dos textos completos e, os estudos que continham informações relevantes ao objetivo desse estudo, foi realizado a descrição dos dados. Os resultados e discussão foi dividido em tópicos, considerados significativos, para um melhor entendimento do perfil hematológico e qualidade de vida de crianças submetidas a quimioterapia antineoplásica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Câncer Infantil

O câncer é definido como um complexo de doenças derivado de alterações que podem ser encontradas numa grande variedade de genes, que por sua vez pode levar a células com fenótipo maligno. Estas podem se dividir sem controle e resultar no fenômeno da metástase, que é a invasão de tecidos saudáveis por células cancerígenas (KLIEGMAN, et al., 2014). Os tumores infantis devem ser estudados separadamente do câncer do adulto por diferirem dos locais primários, das origens histológicas e dos comportamentos clínicos (BRASIL, 2008; KLIEGMAN, et. al., 2014).

Segundo Reis, Santos e Thuler (2007), os tumores nos adultos estão, em geral, relacionados à exposição a vários fatores de risco como o tabagismo, estilos de vida, alimentação, ocupação e agentes carcinógenos específicos. Já a maioria das causas dos tumores pediátricos ainda é completamente desconhecida. Do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, em geral crescem rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento.

Os tumores em crianças e adolescentes podem ser subdivididos em dois grandes grupos: tumores hematológicos, como as leucemias e os linfomas e os tumores sólidos, como os do sistema nervoso central, tumores abdominais (neuroblastomas, hepatoblastomas, nefroblastomas), tumores ósseos e os tumores de partes moles (rabdomiossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas) (BRASIL, 2011).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Existem muitos tipos de câncer, porém os mais frequentes em crianças são as leucemias, tumores do sistema nervoso central e linfomas (BRASIL, 2011). Também acometem crianças o neuroblastoma (tumor de células do sistema nervoso periférico, frequentemente de localização abdominal), tumor de Wilms (tumor renal), retinoblastoma (tumor da retina do olho), tumor germinativo (tumor das células que vão dar origem às gônadas), osteossarcoma (tumor ósseo) e sarcomas (tumores de partes moles) (GARÓFOLO, 2005).

Nas crianças, as neoplasias malignas geralmente afetam células do sistema sanguíneo e dos tecidos de sustentação, enquanto que no adulto, afetam as células do epitélio que recobrem os diferentes órgãos (BRASIL, 2008). Devido ao fato das neoplasias infantis serem de natureza embrionária, são constituídas por células indiferenciadas, o que geralmente resulta em uma melhor resposta aos métodos terapêuticos atuais. Porém por serem de origem embrionária, são mais agressivos, de evolução mais rápida e, muitas vezes, já estão em estágio avançado no momento do diagnóstico (BRASIL, 2008; BRASIL, 2011).

Os sintomas e sinais clínicos mais comuns em crianças com câncer são presença de massa abdominal, linfadenopatia persistente, mais de uma linhagem de células sanguíneas anormal, déficit neurológico, aumento da pressão intracraniana, alargamento difuso da ponte neural, proptose, reflexo pupilar branco, dor ou edema unilateral no joelho ou no ombro (KLIEGMAN, et. al., 2014). As neoplasias na infância e no adolescente são de difícil diagnóstico, pois seus sinais e sintomas podem ser confundidos com outras doenças. Sendo que as principais manifestações são: palidez, febre, massas palpáveis, dor óssea, aparecimento de hematomas, perda de peso e transtornos neurológicos, entre outros (VALLE; RAMALHO, 2008; KLIEGMAN, et. al., 2014).

Em resultado de sinais e sintomas muito variados e inespecíficos, o diagnóstico do câncer pediátrico é com frequência retardado (KLIEGMAN, et. al., 2014), provocando os seguintes efeitos: necessidade de tratamento mais agressivo e menor chance de cura; maior possibilidade de sequelas tardias, com impacto negativo na qualidade de vida; compressão mecânica de estruturas vitais; disfunção orgânica estabelecida devido ao tumor; tratamentos errôneos iniciais com impacto negativo no prognóstico e abordagem cirúrgica inicial inadequada, causando morbidade e/ou piora do prognóstico (BRASIL, 2011). Devido a esse retardo de diagnóstico as metástases já estão presentes no momento do diagnóstico em aproximadamente 80% dos casos de tumores em crianças (KLIEGMAN, et. al., 2014).

Dessa forma, destaca-se a importância do diagnóstico precoce, que é uma estratégia de prevenção que inclui medidas para a detecção de lesões em fases iniciais da doença a

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

partir de sinais e sintomas clínicos. Seguido por um tratamento efetivo, que atualmente é considerado uma das principais formas de intervenção capaz de influenciar positivamente o prognóstico do câncer na criança e também no adolescente, reduzindo a morbidade e a mortalidade pela doença (BRASIL, 2012).

O tratamento do câncer vai depender do tamanho do tumor e do seu estágio. As principais alternativas de tratamento são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia (BRASIL, 2011). Essas alternativas são usadas em conjunto no tratamento de tumores malignos, porém existe uma variação em relação a importância de cada uma e a ordem de sua utilização (BRASIL, 2011).

A literatura relata que a quimioterapia é a alternativa que resulta em maiores índices de cura para muitos tumores, mesmo os mais avançados, e a que mais aumenta a sobrevida dos pacientes (BONASSA; GATO, 2012). Entretanto, os efeitos colaterais, em relação ao padrão hematológico, são preocupantes, pois afetam a qualidade de vida dos pacientes (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012), visto que as células sanguíneas exercem funções importantes e indispensáveis para o bom funcionamento do organismo.

Quimioterapia antineoplásica

A quimioterapia antineoplásica é definida como a forma de tratamento sistêmico do câncer, para isso usa-se medicamentos denominados quimioterápicos, que podem ser quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos ou alvoterápicos. Tais medicamentos são administrados continuamente ou em intervalos regulares, que variam de acordo com o tratamento (BRASIL, 2011).

Os quimioterápicos são substâncias que tem por objetivo eliminar células tumorais do organismo, podem ser utilizados isoladamente ou em combinação (poliquimioterapia), e administrados por diversas vias, porém a intravenosa é a mais utilizada. Sabe-se que quimioterápicos interferem no processo de crescimento e divisão celular, e que são tóxicos a qualquer tecido de proliferação rápida, seja ele normal ou canceroso, provocando assim efeitos colaterais (BONASSA; GATO, 2012).

De acordo com Brasil (2011) os efeitos colaterais ao tratamento antineoplásico são comuns e, geralmente, são causados por toxicidade relacionada à quimioterapia. Bonassa (2005) relata que as drogas quimioterápicas agem sistemicamente, em nível celular, especificamente nas células em processo de divisão celular, interferindo no seu crescimento e divisão. Ele também afirma que essa terapêutica tem sido altamente eficaz para a cura das leucemias e para o tratamento precoce das metástases não detectáveis.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Segundo Chaves, Gomes e Hofling-Lima (2007), uma das peculiaridades da quimioterapia é não diferenciar as células neoplásicas das células normais que proliferam com rapidez, desta forma, é possível entender alguns dos efeitos adversos e tóxicos relacionados aos tratamentos oncológicos. É comum a indução da depressão medular óssea pela maioria das drogas, também ocorrem com frequência alopecia e alterações gastrointestinais (MANSANO-SCHOSSER; CEOLIM, 2012).

Entre os efeitos colaterais pode-se citar: toxicidades gastrointestinal, hematológica, renal, dermatológica e cardíaca, alterações hepáticas, complicações neurológicas, disfunções reprodutivas e anafilaxia (BONASSA; GATO, 2012). Os efeitos colaterais provocados pela quimioterapia estão relacionados com o fato dessas drogas não serem específicas, ou seja, afetam também células normais. Esses efeitos podem surgir de forma aguda ou tardia, durar meses após o tratamento e, em algumas vezes, serem irreversíveis (HENRIQUES et al., 2010). No entanto, a associação deste tratamento com citoprotetores e antioxidantes, costumam amenizar os efeitos colaterais provocados pela quimioterapia antineoplásica (CRUZ et al., 2009).

Classificação dos antineoplásicos

Distintos mecanismos de ação são encontrados nos antineoplásicos, pois existem diversos mecanismos que estão envolvidos na evolução de uma célula normal para uma célula potencialmente maligna (HAHN; WEINBERG, 2002). No entanto, todos os mecanismos visam à interrupção do ciclo de células cancerosas, tendo como característica essencial o máximo de distinção entre estas com as células normais (BRANDÃO et al., 2010).

Assim, a busca por medicamentos anticancerígenos tem aumentado com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam o avanço da doença (BRANDÃO et al., 2010). Para a maior eficiência da quimioterapia, a combinação de diversos agentes antineoplásicos (poliquimioterapia) têm sido utilizadas, conseguido resultados surpreendentes com índices de cura de 75 a 90% em diversos tipos de câncer (ALMEIDA et al., 2005).

A poliquimioterapia possibilita melhores respostas ao tratamento por proporcionar, dentre outras vantagens, um efeito aditivo no retardamento do mecanismo de crescimento tumoral, potencialização do efeito terapêutico de uma droga, retardo da resistência tumoral, redução da dosagem de algumas drogas e, consequentemente, diminuição dos efeitos tóxicos e colaterais (BONASSA; GATO, 2012).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Devido à grande variedade de tipos de compostos utilizados em quimioterapia oncológica, as drogas utilizadas em tratamentos antineoplásicos, normalmente, são classificadas de acordo com sua estrutura química e sua atividade à nível celular (BONASSA; GATO, 2012), podendo ser alquilantes, antimetabólicos, compostos de platina, antibióticos antitumorais, agentes diversos, produtos de origem vegetal e hormonais (Tab. 1).

No entanto, vale ressaltar que os antineoplásicos não atuam apenas nas diferentes etapas/fases do ciclo celular, pois alguns exercem atividade em células em repouso (que não estão em interfase ou em divisão). Desta forma, os antineoplásicos podem ser divididos em dois grupos: ciclo-celular específicos (CCE) e ciclo-celular não específicos (CCNE). Os CCE atuam apenas nas células que se encontram no ciclo celular e os CCNE têm a capacidade de exterminar as células tumorais independentemente de estarem no ciclo celular ou estarem em repouso (ALMEIDA et al., 2005).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Tabela 1: principais classes de agentes antineoplásicos e formas de atuação na célula

Classe dos antineoplásicos	Exemplos de fármacos	Atuação na célula	Autor
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, Ifosfamida, Cisplatina e Carboplatina.	Danos no DNA.	BRASIL, 2008.
Agentes antimetabólicos	Metotrexato, Fluorouracil, Floxuridina, Citarabina, Tioguanina e Cladribina.	Bloqueio bioquímico da síntese do DNA (restritos à fase S)	ALMEIDA et al., 2005.
Compostos de platina	Carboplatina, cisplatina e oxaliplatina	Inibição da síntese do DNA e apoptose	ALMEIDA et al., 2005.
Antibióticos antitumorais	Dactinimicina, Daunorrubicina,Doxorrubicina, Bleomicina e Mitomicina.	Bloqueio da síntese dos ácidos nucleicos e dano ao DNA	ALMEIDA et al., 2005.
Agentes diversos	Procarbazina, Hidroxiuréia e Asparaginase.	Mecanismos de ação variados	BONASSA; GATO, 2012.
Agentes de origem vegetal	Alcalóides: Vimblastina*, Vincristina, Podofilotoxinas e TaxoL**.	*Inibição do fuso mitótico; **Bloqueio das fases S e G2 e inibição da topoisomerase II.	OLIVEIRA; ALVES, 2002; ALMEIDA et al., 2005.
	Flavonoides e Isoflavonóides: Quercetina, Apigenina, Luteolina*** e Genisteína****	*** apoptose; **** Modulação da síntese do DNA.	REDDY, ODHAV, BHOOLA, 2003.
Agentes hormonais	Corticosteróides, Estrogênios, Androgênios, Antiestrogênios	Interferência na transcrição.	ALMEIDA et al., 2005.

Nota: classificação baseada no Dicionário Terapêutico Guanabara (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2014)

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Os agentes alquilantes são os quimioterápicos mais antigos e utilizados para o tratamento do câncer desde 1940. Estes agentes fazem interação com o DNA, causando lesão irreparável do mesmo. Eles se caracterizam por não serem ciclo-celular específicos, ou seja, destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa (ALMEIDA et al., 2005; BONASSA; GATO, 2012).

Os agentes antimetabólitos são substâncias químicas estruturalmente semelhantes aos metabólitos naturais que atuam sobre células em fase de síntese do DNA, bloqueando bioquimicamente a síntese desse ácido nucleico (MACHADO; PAIVA; JÚNIOR, 2000). Esses agentes são muito estudados e clinicamente empregados, pois, as células neoplásicas possuem várias diferenças metabólicas quantitativas em comparação com as células normais (OLIVEIRA; ALVES, 2002). São pertencentes a esta classe os antagonistas do ácido fólico, antagonistas das purinas e antagonistas das pirimidinas (BRASIL, 2008).

Alguns fármacos formados por compostos de coordenação com platina, apresentam capacidade de inibir a síntese do DNA. Isso se deve à sua habilidade de formar ligações cruzadas do tipo interfilamentares como também intrafilamentares (HAHN; WEINBERG, 2002), levando a morte da célula por apoptose (ALMEIDA et al., 2005). Dentre os fármacos mais utilizados dessa classe de antineoplásico, está a carboplatina, amplamente utilizada no tratamento de carcinomas, inclusive em estágio avançado (DAMIAN et al., 2017)

Os antibióticos com atividade antitumoral foram descobertos na década de 1950, a partir de substâncias sintéticas e de produtos naturais com atividade antimicrobiana, levando a descoberta de diversas substâncias com atividade inibidora do crescimento celular e que se mostraram úteis no tratamento do câncer (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010; BONASSA; GATO, 2012). Eles interferem na síntese dos ácidos nucléicos, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA e, portanto, interferem a replicação celular (BONASSA; GATO, 2012), o que permite com que sejam utilizados no tratamento antineoplásico até os dias atuais. Todavia, como todos os quimioterápicos, os antibióticos atuam tanto sobre as células normais como sobre as malignas e, também, apresentam efeitos colaterais indesejáveis (CALABRESI; CHABNER, 2005).

Além dos agentes antineoplásicos acima citados, existem outras drogas que não podem ser agrupadas em uma determinada classe de ação farmacológica, mas que são bastante utilizados no tratamento clínico dos diferentes tipos de câncer. Entre elas, pode-se destacar a dacarbazina, indicada no tratamento do melanoma avançado, sarcomas de partes moles e linfomas; a procarbazina, cujo mecanismo de ação não foi ainda completamente explicado, é utilizada no tratamento da doença de Hodgkin (SILVA, 2010). Pode-se citar também o uso da enzima asparaginase, particularmente em tratamento de leucemia aguda

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

infantil (OLIVEIRA; ALVES, 2002), que atua pela diminuição catabólica de asparagina sérica, assim como dos níveis sanguíneos de glutamina. Nas células neoplásicas, isto provoca a inibição da síntese de proteínas, resultando no bloqueio da proliferação celular (JÄGE; JÄGER; KNUTH, 2002).

Os hormônios sexuais, por exemplo, são utilizados no tratamento do câncer das glândulas mamárias e próstata, e assim, o câncer pode ser inibido ou estimulado por alterações apropriadas no equilíbrio hormonal (OLIVEIRA; ALVES, 2002). Os glicocorticoides, hormônios esteroides, também têm sido amplamente utilizados na cancerologia, como linfomas e leucemia mielóide. A dexametasona, glicocorticoide mais utilizado como adjuvante na quimioterapia antineoplásica, é citada por diminuir a proliferação linfocitária, sendo este fármaco um grande aliado durante o tratamento de pacientes com leucemia. Este fármaco inibe a angiogênese *in vitro* e *in vivo*, podendo desta maneira, diminuir a viabilidade do tumor por diminuição do aporte de nutrientes e pela falta de oxigenação ao mesmo (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005).

A descoberta de novos anticancerígenos de origem vegetal tem incentivado as pesquisas nessa área (BRANDÃO et al., 2010). Um dos exemplos mais importantes é o da *Catharanthus roseus*, conhecida também como "Vinca". Pois os alcalóides vimblastina e vincristina, extraídos da mesma age pela inibição do fuso mitótico, interrompendo a divisão celular na metáfase (OLIVEIRA; ALVES, 2002). Atualmente, estes alcaloides são de grande utilidade no tratamento de linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer de ovário e testículos e leucemia linfoblástica aguda infantil (BRANDÃO et al., 2010). Os flavonóides também representam um dos grupos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem vegetal (SIMÕES et al., 2007) que podem inibir o ciclo celular e induzir a apoptose de linhagens de células cancerosas (MACHADO et al., 2008).

Apesar da diversidade de produtos utilizados no tratamento do câncer, as reações adversas estão relacionadas à maioria dos agentes antineoplásicos, sendo um fator determinante da utilização dos mesmos, bem como da continuidade e eficácia do tratamento.

Efeito dos quimioterápicos antineoplásicos sobre os elementos figurados do sangue

Diversas drogas quimioterápicas podem causar uma série de efeitos colaterais, que comprometem diversas funções orgânicas do corpo humano (SAPOLNIK, 2003). Os agentes antineoplásicos, normalmente, são tóxicos a tecidos com um elevado índice mitótico e ciclo celular curto (FONSECA; ALMEIDA; MASSUNAGA, 2000), o que torna

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

a toxicidade hematológica comum à maioria dos antineoplásicos (FERDINANDI; FERREIRA, 2009).

Segundo Reis (2006), os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição, da concentração plasmática da droga, do tecido e da droga utilizada. Ainda de acordo com Roque e Forones (2006), os efeitos adversos da quimioterapia podem ser divididos em dois grupos: agudos, que se iniciam em minutos após a administração dos agentes antineoplásicos e persistem por alguns dias, e tardios, que aparecem semanas ou meses após a infusão dos mesmos.

Devido ao fato de os agentes alquilantes serem os quimioterápicos mais utilizados na atualidade e por terem sido uma das primeiras classes de agentes antineoplásicos descobertas, suas reações adversas e complicações hematológicas também são amplamente conhecidas (ALMEIDA et al., 2005). Várias classes de agentes alquilantes provocam mielodepressão (incapacidade da medula óssea em repor os elementos sanguíneos circulantes), sendo registrado leucopenia, trombocitopenia e anemia (BONASSA, 2005; FERDINANDI; FERREIRA, 2009). Ainda se tem relatos que o tratamento com esses agentes pode induzir mielodisplasia e neoplasia secundária, como as Leucemias agudas (SILVA et al., 2006).

Os antimetabólicos abrangem um grupo diverso de fármacos utilizados rotineiramente na quimioterapia antineoplásica de diversos tipos de câncer, com relatos de significativa melhora da sobrevida de pacientes (CHABNER, 2015). Quanto aos efeitos adversos, se têm relatos da toxicidade aguda significativa do trato gastrintestinal e da medula óssea (ROQUE; FORONES, 2006), disfunção hepática (elevação das enzimas e icterícia) reversível, alopécia, mucosite, diarreia, náuseas e mielodepressão. Leucopenia e trombocitopenia são as principais toxicidades hematológicas observadas (ROQUE; FORONES, 2006; BONASSA; GATO, 2012). Toxidade cardíaca aguda, subaguda e crônica também são motivos de preocupação quanto ao uso desses fármacos em pacientes pediátricos (SÁ et al., 2009), pois a cardiotoxidade dos quimioterápicos é um dos motivos que levam às alterações eletrolíticas em crianças com doença neoplásica, afetando a continuidade do tratamento (SAPOLNIK, 2003).

Estudos demonstraram que antineoplásicos formados por compostos de coordenação com platina, bastante utilizados no tratamento quimioterápico de neoplasias malignas, apresentam uma grande variedade de reações adversas, tais como: alopecia, gastrotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade muscular, mielossupressão (mais frequente em pacientes em uso de carboplatina) e problemas auditivos (ALMEIDA et al. 2005; DAMIAN, 2017).

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

As antraciclinas, como adriamicina (doxorrubicina), epirrubicina e idarrubicina, são antibióticos com ação antitumoral bastante prescritos para câncer de mama e linfomas, por exemplo, inclusive em crianças com leucemias e sarcomas (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010). Quanto a toxidade desses fármacos, merecem destaque as relacionadas ao trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreias e anorexia); pulmonar grave (relacionada a bleomicina) e; cardiotoxicidade (frequentemente associada a doxorrubicina e daunorrubicina). Quanto a toxicidade hematológica, leucopenia e trombocitopenia são frequentemente relatadas (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010; BONASSA; GATO, 2012). Estudos utilizando epirrubicina e docetaxel em pacientes com câncer de mama, registraram a ocorrência de neutropenia em graus III e IV (HIRANO et al., 2006; GOZZO et al., 2011). A bleomicina, por sua vez, causa mielossupressão discreta e insignificante, o que permite o seu emprego em doses plenas com um mínimo de efeitos colaterais hematológicos (BONASSA; GATO, 2012).

Os glicocorticóides são empregados no tratamento de uma variedade de tumores em combinação com agentes citotóxicos. No entanto, seus efeitos sobre o tumor não são apenas benéficos, sendo inclusive, bastante controverso (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005). A dexametasona, por exemplo, é um potente anti-inflamatório e imunossupressor. Têm-se registrado sua atuação na supressão de citocinas, inibição periférica da proliferação de linfócitos T, acompanhada por inibição da migração celular para sítios inflamatórios e controle da recirculação de leucócitos. Adicionalmente, ela induz apoptose em timócitos, induzindo atrofia do timo (SORIANELLO et al., 2002), além de diminuir o efeito de fármacos antitumorais clássicos como doxorrubicina, etoposide e camptotecina (GORMAN et al., 2000).

Substâncias orgânicas originadas de fontes naturais há muito tempo são utilizadas no tratamento de inúmeras enfermidades no ser humano (BRANDÃO et al., 2010), inclusive no tratamento do câncer. Neste contexto, os produtos naturais extraídos de diversas fontes têm sido amplamente estudados por diferentes grupos de pesquisas e indústrias farmacêuticas, na perspectiva de obtenção de agentes quimioterápicos inéditos e mais potentes, seletivos e com menores efeitos colaterais (SOUZA et al., 2007).

A vimblastina e a vincristina, alcalóides extraídos das folhas da espécie *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. (Apocynaceae), atualmente são de grande utilidade para tratar leucemias infantis e linfomas. A neurotoxicidade e a mielossupressão continuam sendo os principais efeitos colaterais observados no uso clínico desses alcaloides e a neutropenia corresponde à toxicidade dose limitante (ISHIKAWA, 2009; BRANDÃO et al., 2010). A camptotecina, alcaloide extraído da *Camptotheca acuminata* Decne (Cornaceae), e seus derivados apresentam alguns efeitos colaterais como a

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

mielossupressão, caracterizada pela leucopenia e trombocitopenia, que limitam a dose e a eficácia dos mesmos (GRANADA, et al., 2007; KWEEKEL; GUCHELAAR; GELDERBLOM, 2008).

Estudos realizados com bruceantina, isolado da *Brucea antidysenterica* J. F. Mill. (Simaroubaceae), em linhagens de células de leucemia, linfoma e mieloma, assim como em modelos animais com estágios avançados da doença, obtiveram resultados significativos (SOUZA et al., 2007). No entanto, entre os efeitos colaterais apresentados por esse quassinoide, destaca-se a toxicidade hematológica, com destaque para a trombocitopenia (CUENDET; PEZZUTO, 2004).

Assim, a cada dia, medicamentos novos são postos à disposição dos oncologistas visando à redução da toxicidade dos quimioterápicos e à manutenção da quimioterapia. Porém, é preciso salientar que, além de não serem totalmente isentos de efeitos colaterais, a maioria desses medicamentos e métodos tem se mostrado inacessível à maioria dos pacientes, mais por seus custos do que por sua disponibilidade (SILVA, 2010). E, como a maioria dos quimioterápicos convencionais, os de origem natural também apresentam toxicidade aos elementos sanguíneos (KWEEKEL; GUCHELAAR; GELDERBLOM, 2008; BRANDÃO et al., 2010), devendo, dessa forma, avaliar o efeito dessas substâncias sobre os elementos hematológicos.

Além disso, cada quimioterápico tem um nadir, que é o tempo decorrido entre a administração da droga e a constatação do menor valor de contagem hematológica (BONASSA; GATO, 2012; POZER et al., 2012). Ao período de nadir segue-se um período de recuperação medular que leva o sangue periférico atingir valores próximos aos normais. O nadir das drogas tem períodos e intensidade variados, ocorrendo entre sete e catorze dias para a maioria das drogas, e o organismo do paciente apresenta manifestações também variadas, inclusive no período de recuperação hematológica (BONASSA; GATO, 2012).

Em função destas variações, a mielodepressão não ocorre de forma uniforme na quimioterapia antineoplásica, variando de indivíduo para indivíduo e de droga para droga. Desta forma, a mielodepressão pode ser considerada leve, moderada ou severa, impondo-se a necessidade de uma avaliação hematológica antes da administração de um novo ciclo do tratamento (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

Consequências das alterações hematológicas decorrentes da quimioterapia

As células sanguíneas são derivadas de células-tronco pluripotentes da medula óssea (GAGE, 2000). Como essas células-tronco são afetadas pela maioria dos agentes antineoplásicos (FERDINANDI; FERREIRA, 2009), a produção de células sanguíneas e

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

plaquetas também são afetadas, causando efeitos que podem ser fatais para o paciente (GOZZO et al, 2011) ou limitantes ao tratamento (BARROSO et al., 2008). Ainda segundo Stübner et al (2004), a supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por drogas.

A leucopenia refere-se à diminuição do número de leucócitos circulantes (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012; BISSON, 2016) e é a manifestação mais grave da mielodepressão, pois é responsável por tornar o paciente submetido à quimioterapia antineoplásica susceptível a infecções graves devido à supressão da imunidade celular e humoral, que leva o aumento significativo da suscetibilidade a quadros infecciosos graves (BONASSA, 2005). Esta manifestação é também uma das primeiras a ocorrer, já que a vida média dos leucócitos é de 12 a 48 horas no sangue circulante (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

A neutropenia é uma consequência direta de muitos dos esquemas de quimioterapia (BARROSO et al., 2008). Os neutrófilos são células sanguíneas de origem mielóide que apresenta a função de destruir patógenos invasores, sendo a primeira linha de defesa do organismo (CUKIER; MAGNONI; ALVAREZ, 2005). Eles atuam principalmente pela prevenção e contenção de infecções bacterianas e fúngicas, além de serem mediadores importantes das respostas inflamatórias (SCHOUTEN, 2006). Assim, a neutropenia decorrente da toxicidade dos quimioterápicos é o principal fator de risco infecções nestes pacientes, sendo o evento adverso mais temido durante a quimioterapia antineoplásica, pois aumenta a morbidade e a mortalidade entre os indivíduos nesse regime terapêutico (LYMAN; LYMAN; AGBOOLA, 2005; BARROSO et al., 2008; GOZZO et al., 2011).

Tal evento interfere diretamente no limite da dosagem do quimioterápico, aumenta os custos do tratamento (LYMAN; LYMAN; AGBOOLA, 2005; GOZZO et al., 2011) além de poder levar à neutropenia febril, que é uma condição caracterizada pelo aumento isolado da temperatura axilar para valores superiores a 38,3°C ou valores superiores a 38,0°C mantidos durante mais de uma hora, associado a uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 0,5 x 10^9/l (GREIL; JOST, 2005). Esta situação requer hospitalização imediata e tratamento com antibióticos em razão do risco aumentado de infecções e, consequentemente, maior risco de vida (GOZZO et al., 2011). A ocorrência de neutropenia grave e, em especial, de neutropenia febril, constitui um dos principais fatores limitativos do cumprimento de um protocolo de quimioterapia, com eventual repercussão na sua eficácia (BARROSO et al., 2008).

A trombocitopenia é provocada pela diminuição do número de plaquetas circulantes, pode ser responsável pelo aparecimento de hemorragias (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012; BISSON, 2016), sobretudo cerebrais, gastrointestinais ou do

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

trato respiratório, chegando a ser graves ou mesmo fatais se não tratadas a tempo. Sua manifestação acontece dentro de um período de oito a dez dias, uma vez que as plaquetas têm uma vida média de cinco a sete dias, portando, é a segunda queda hematológica percebida em pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

Segundo Da Fonseca (2004) pacientes em tratamento antineoplásico apresentam um elevado risco de sangramento por via oral, sendo que a presença de alterações na coagulação e na qualidade das plaquetas está associada com a doença ou é induzida por drogas quimioterápicas. Elas podem causar hemorragia prolongada, mesmo que a contagem das plaquetas não esteja baixa. A incidência de sangramento em crianças submetidas a tratamento antineoplásico varia de 6% a 42%, e frequentemente são resultantes de trombocitopenia.

Frequentemente pacientes portadores de câncer apresentam um estado de anemia em algum momento da doença ou tratamento (CALABRICH; KATZ, 2010), a ocorrência e a severidade da anemia dependem do tipo de tumor, idade do paciente, estágio da doença, do tipo e intensidade do tratamento (LYN et al., 2013; DEL CONTE et al., 2014).

A anemia é uma enfermidade provocada pela diminuição anormal dos níveis de hemoglobina e/ou hemácias, devido a mecanismos fisiológicos diversos, pela incapacidade do tecido sanguíneo em manter sua concentração decorrente da carência de um ou mais nutrientes (BARBOSA; ARRUDA; DINIZ, 2006; JORDÃO; BERNARDI; FILHO, 2009). Um estudo realizado por Ludwig et al. (2004) no período de 2001-2002, utilizou 15.367 portadores de câncer em estágios variados da doença e do tratamento, eles tiveram como resultados que aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam níveis de hemoglobina (Hb) menores do que 12g/dL e até 75% dos pacientes em tratamento quimioterápico desenvolveram anemia no período de 6 meses.

Os primeiros sintomas da anemia são fadiga e sensação de fraqueza (HINTZ; TEIXEIRA, 2012). Redução de peso e diarreia, náusea e falta de apetite, olhos amarelados, baixa imunidade, podendo ainda surgir falta de ar e taquicardia, febre e sudorese, urina escura e sangramento menstrual intenso, também são comuns em quadros de anemia (FAILACE; FERNANDES, 2015). Em crianças, além dos sintomas citados, a anemia pode causar atrasos cognitivos e motores, que tem a possibilidade de permanecerem após o tratamento, e aumenta as chances de a criança contrair infecções (GRANTHAM-MCGREGOR; ANI, 2001).

A fadiga presente em pacientes oncológicos, não é restrita ao quadro de anemia, também pode estar relacionada a outros fatores, como o estado hipermetabólico devido ao crescimento do tumor, à competição por nutrientes entre o organismo e o tumor, aos

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

efeitos deletérios da quimioterapia, à ingestão nutricional deficiente em associação com náuseas e vômitos provocados pela terapia antineoplásica (WU; MCSWEENEY, 2004). Em relação as alterações ocorridas nos padrões hematológicos, a anemia é a mais tardia manifestação da mielodepressão, uma vez que as hemácias têm aproximadamente 120 dias de vida (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

Qualidade de vida de pacientes pediátricos submetidos a quimioterapia antineoplásica

Apesar de as neoplasias malignas serem a segunda maior causa de morte em crianças e adolescentes no Brasil, verifica-se uma redução da mortalidade nas últimas décadas, com aumento nos percentuais de cura (BRASIL, 2007). Um dos fatores que contribuíram para esse fantástico resultado foi o avanço no tratamento quimioterápico, modalidade terapêutica que apresenta maior índice de cura para muitos tumores, incluindo os mais avançados (BRASIL, 2008; BONASSA; GATO, 2012). Apesar dos progressos terapêuticos adquiridos, os efeitos adversos aos medicamentos ainda impactam na redução da qualidade de vida dos pacientes (BECKER; NARDIN, 2011).

A expressão "qualidade de vida relacionada à saúde" tem sido usada com a finalidade de avaliar o quanto a doença e seus sintomas passam a afetar o cotidiano de um indivíduo. Assim, esse termo pode ser utilizado para examinar ensaios clínicos com quimioterápicos, objetivando estimar os efeitos colaterais provocados pela quimioterapia e os seus impactos sobre a qualidade de vida dos pacientes (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

Os efeitos colaterais podem surgir de acordo com a droga e a dose usada, onde os mais frequentes são: apatia, perda do apetite, perda de peso, alopecia, hematomas, sangramento nasal e bucal, mucosite, toxicidade hematológica, náuseas, vômitos e diarreia. A toxicidade hematológica apresenta-se como o de maior repercussão e prejuízo para a qualidade de vida do paciente (BONASSA, 2005). Pois como já citado acima, a anemia, a leucopenia e trombocitopenia são efeitos colaterais comumente registrado em pacientes em tratamento contra o câncer (BONASSA, GATO, 2012; ÁVILA; SOARES; SILVA, 2013), efeitos esses que trazem comprometimento ao tratamento e à qualidade de vida do paciente.

Segundo Cardoso (2007), o tratamento quimioterápico antineoplásico é longo e invasivo, e a criança e o adolescente expostos a tais tratamentos sofrem impactos não apenas físico, afeta seu emocional também. A preocupação com os aspectos psicossociais do tratamento do câncer infantil tem recebido ênfase nos estudos da área, principalmente

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

pela constatação do aumento da sobrevida e da possibilidade de cura, o que abre espaço para a atenção das necessidades globais da criança (PATENAUDE; KUPST, 2005). Para Motta e Enumo (2010), é importante que medidas de intervenção psicológica sejam incluídas na assistência à criança hospitalizada com câncer, tanto para amenizar os riscos ao desenvolvimento quanto para contribuir com o tratamento médico.

Sendo assim, diversos fatores, como o diagnóstico precoce e os meios de reabilitação física, social e psicológica, são imprescindíveis para incentivar o paciente a lutar contra o câncer. Pois além do impacto na confirmação do diagnóstico, o tratamento oncológico também influencia significativamente na qualidade de vida do indivíduo e, por isso, é importante que se tenha uma redução dos efeitos adversos e de suas consequências sobre o desempenho físico, psicológico e, sobretudo, social do paciente (MACHADO; SAWADA, 2008). Nesta perspectiva, os tratamentos antineoplásicos têm objetivado aumentar as taxas de sobrevida e minimizar os efeitos tóxicos do mesmo, para que a criança seja reitegrada a sociedade com qualidade de vida (CAMARGO; KURASHIMA, 2007).

Além disso, para Teles e Valle (2009), a sobrevivência por cinco anos tem sido somente o início, e não o ponto final do sucesso do tratamento antineoplásico na infância. Pois tem-se observado o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento do câncer na qualidade de vida dos sobreviventes do câncer infantil (MEADOWS, 2003). A tabela 2 mostra alguns efeitos tardios de alguns quimioterápicos utilizados na terapia antineoplásica na infância.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

Tabela 2: relação dos principais antineoplásico utilizados em crianças e efeitos tardios

Efeito	Droga	Autor
NEUTOROXIDADE	Metotrexato, Corticosteróides e Citarabina	BHATIA; CONSTINE, 2009; ANDERSON; KUNIN-BATSON, 2009.
OTOTOXIDADE	Cisplatina	ALLEN; HELT-CAMERON, 2009.
CARDIOTOXIDADE	Doxorrubicina, Daunorrubicina, Idarrubicina, Agentes alquilantes	MORAIS et al., 2009; NESS; GURNEY, 2007.
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS	Agentes alquilantes	SKLAR et al., 2006.
NECROSE AVASCULAR E OSTEOPOROSE	Corticosteróides	LANZKOWSKY, 2000.
LESÕES NOS TENDÕES E PELE	Antraciclinas, Vincristina e Actinomicina D,	LANZKOWSKY, 2000.
NEFROTOXIDADE	Cisplatina, Carboplatina, Ifosfamida e Metotrexato.	JONES et al., 2008.
LESÃO PULMONAR	Bleomicina, a Agentes alquilantes.	NESS; GURNEY, 2007.
NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS	Etoposídeo e Agentes alquilantes.	SILVA et al., 2006.

Vários parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser utilizados para avaliar os efeitos tardios do tratamento quimioterápico antineoplásico na infância sobre o cérebro, coração, pulmões, tireóide, gônadas, medula óssea, ossos e tecidos de partes moles (músculos, cartilagens, entre outros), bem como recursos que avaliem aspectos emocionais e sociais (LOPES; CAMARGO; BIANCHI, 2000).

Os efeitos tardios do tratamento antineoplásico podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, isso vai depender da terapia utilizada, a dose dos agentes quimioterápicos e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento (LOPES; CAMARGO; BIANCHI, 2000; MEADOWS, 2003; COHEN, 2005). Assim, Lopes, Camargo e Bianchi (2000) reforçam que sobreviventes do câncer infantil devem ser acompanhados na

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

adolescência e até mesmo na vida adulta, pois os mesmos continuam se desenvolvendo tanto física como emocionalmente durante o período pós-terapia.

CONCLUSÕES

Diante da literatura pesquisada, observa-se que há uma escassez de estudos que objetivem analisar as alterações dos elementos hematológicos em crianças submetidos à quimioterapia, bem como os que objetivam buscar alternativas para reduzir os efeitos colaterais provocados pela quimioterapia no sistema hematológico, mostrando assim a carência de pesquisas mais específicas na área.

Destaca-se também a importância do acompanhamento da criança por uma equipe multiprofissional, antes, durante e após o tratamento antineoplásico, a fim de que haja um controle ou minimização dos efeitos adversos ao tratamento. Esse acompanhamento precisa ser realizado visando a maior efetividade do tratamento, para que se aumente as taxas de sobrevida, bem como o bem-estar da criança, para que esta seja reintegrada a sociedade com boa qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALLEN, P. J.; HELT-CAMERON, J. Cisplatin Ototoxicity in children: implications for primary care providers. **Pediatric Nursing**, v. 35, n. 2, p.121-127, 2009.

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ANDERSON, F. S.; KUNIN-BATSON, A. S. Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 52, n. 2, p. 159-164, 2009.

ANDRADE, V.; SAWADA, N. O.; BARICHELLO, E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Revista Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**, v. 47, n. 2, p. 355-361, 2013.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

BARBOSA, D. L.; ARRUDA, I. K. G.; DINIZ, A. S. Prevalence and characteristics of anemia in an elderly population attending a Health Family Program. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.28, n. 4, p. 288-292, 2006.

BARROSO, S. et al. Orientações para a prevenção da neutropenia febril Em Doentes Submetidos a Quimioterapia. **Acta Médica Portuguesa**, v. 21, n. 1, p. 7-20, 2008.

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A; BATTASTINI, A M. O. Glicocorticóides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v.17, n 7/9, p. 58-60, 2005.

BECKER, J.; NARDIN, J. M. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 3, p. 18-22, 2011.

BHATIA, S.; CONSTINE, L. S. Late morbidity after successful treatment of children with cancer. **Cancer Journal**, v. 15, n. 3, p. 174-80, 2009.

BISSON, M. P. **Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica**. 3. ed. Brasil: Manole, 2016, 416 p.

BONASSA, E. M. A. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: Bonassa EMA, Santana TR. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. São Paulo (SP): Atheneu; 2005. p. 3-19.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. Esquemas antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Gato MIR. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 531-624, 2012.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2007, 94 p.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer**. Ações de enfermagem para o controle do câncer**. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008, 628 p.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald Mc Donald. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Educação. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** 2. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 129 p.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: MCGRAW-HILL BRASIL, 2010, 1848 p.

CALABRESI, P.; CHABNER, B. A. In. BRUTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

CALABRICH, A. F. C.; KATZ, A. Deficiência de ferro no paciente com câncer. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 84-88, 2010.

CAMARGO, B.; KURASHIMA, A. Y. **Cuidados paliativos e oncologia pediátrica: o cuidar além do curar**. São Paulo (SP): Lemar; 2007, 416 p.

CARDOSO, F. T. Câncer infantil: aspectos emocionais e atuação do psicólogo. **Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, v. 10, n. 1, p. 25-52, 2007.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. Classes de fármacos. **Manual de oncologia de Harrison**. 2 ed. Artmed, 2015, 896 p.

CHAVES, A. P.; GOMES, J. A. P.; HÖFLING-LIMA, A. L. Alterações oculares induzidas pela quimioterapia. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v.70, n. 4, 2007.

COHEN, L. E. Endocrine late effects of cancer treatment. **Endocrinology Metabolism Clinics North America**, v. 34, n. 3, p. 769-789, 2005.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

CRUZ, C. T., et al. Evidências sobre o Uso de Práticas Alternativas e Complementares no Tratamento Convencional de Neoplasias Mamárias. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 55, n. 3, p. 237-246, 2009.

CUENDENT, M.; PEZZUTO, J. M. Antitumor Activity of Bruceantin: An Old Drug with New Promise. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 2, p. 269–272, 2004.

CUKIER, C.; MAGNONI, D.; ALVAREZ, T. **Nutrição Baseada na Fisiologia dos Órgãos e Sistemas**. 1 ed. São Paulo: Sarvier, 2005, 332 p.

DA FONSECA, M. A. Dental care of the pediatric cancer patient. **Pediatric Dentistry**, v. 26, n. 1, p. 53-57, 2004.

DAMIAN, P. I. et al. Monitoramento auditivo em adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina. **Distúrb Comun**, v. 29, n. 3, p. 438-447, 2017.

DEL CONTE, G. et al. Phase I study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. **British Journal of Cancer**, v. 111, n. 4, p. 651–659, 2014.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma: manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015, 482 p.

FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC & T Científica**, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2009.

FONSECA, S. M.; ALMEIDA, E. P. M.; MASSUNAGA, V. M. Protocolo de intervenções de enfermagem frente às reações adversas dos quimioterápicos antineoplásicos. In: Fonseca SM. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann e Affonso; 2000. p. 28-54.

FONSECA, L. A.; ELUF-NETO, J.; WUNSCH-FILHO, V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.3, p.309-312, 2010.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

GAGE, F. H. Mammalian neural stem cells. **Science**, v. 287, n. 5457, p.1433-1438, 2000.

GARÓFOLO, A. Diretrizes para terapia nutricional em crianças com câncer em situação crítica. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 4, p. 513-527, 2005.

GORMAN, A. M. et al. Dexamethasone Pre-treatment Interferes With Apoptotic Death in Glioma Cells. **Neuroscience**, v. 96, n. 2, p.417-425, 2000.

GOZZO, T. O. et al. Ocorrência de neutropenia em mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 24, n. 6, p. 810-814, 2011.

GRABOIS, M. F.; OLIVEIRA, E. X. G.; CARVALHO, M. S. Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 368-378, 2013.

GRANADA, A. et al. O emprego de sistemas de liberação como estratégia para melhorar as propriedades terapêuticas de fármacos de origem natural: o exemplo da camptotecina e seus derivados. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 28, n.2, p.129-139, 2007.

GRANTHAM-MCGREGOR, S.; ANI, C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. **The Journal of nutrition**, v. 131, n. 2, p. 649S-666S, 2001.

GREIL, R.; JOST, L. M. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 1, p. 80–82, 2005.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista brasileira de Cancerologia, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A. Modelling the molecular circuitry of cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 5, p. 331-341, 2002.

HENRIQUES, M. C. L. et al. Autocuidado: a prática de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia. **Revista de Enfermagem**, v. 18, n. 4, p. 636-643, 2010.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

HINTZ, R. S.; TEIXEIRA, M. L. Prevalência de anemia em crianças de 6 meses a 6 anos de idade atendidas em um laboratório de análises clínicas. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 1, p. 87-95, 2012.

HIRANO, A. et al. The combination of epirubicin plus docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. **Anticancer Research**, v. 26, n. 1, p. 581-584, 2006.

ISHIKAWA, H. et al. Total synthesis of vinblastine, vincristine, related natural products, and key structural analogues. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 13, p. 4904-4916, 2009.

JÄGER, E; JÄGER, D.; KNUTH, A. Clinical cancer vaccine trials. **Current Opinion in Immunology**, v. 14, n. 2, p. 178-182, 2002.

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.

JORDÃO, R. E.; BERNARDI, J. L. D.; FILHO, A. A. B. Prevalence of iron-deficiency anemia in Brazil: a systematic review. **Revista Paulista Pediatria**, v. 27, n. 1, p. 90-98, 2009.

KLIEGMAN, R. M. et. al. **Tratado de pediatria**. 19 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 1, 2014, 4992 p.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 21 ed. Guanabara Koogan, 2014, 724p.

KWEEKEL, D.; GUCHELAAR, H J.; GELDERBLOM, H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. **Cancer treatment reviews**, v. 34, n. 7, p. 656-669, 2008.

LANZKOWSKY, P. **Manual of Pediatric Hematology and Oncology**. 5th ed. Academic Press, 2010, 1058 p.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

LOPES, L. F.; CAMARGO, B.; BIANCHI, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.46, n. 3, 2000.

LUDWIG, H. et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. **European Journal of Cancer**, v. 40, n. 15, p. 2293-2306, 2004.

LYMAN, G. H.; LYMAN, C. H.; AGBOOLA, O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. **Oncologist**, v. 10, n. 6, p. 427-437,2005.

LYNN, J. J. et al. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. **Hematological Oncology**, v. 31, n. 4, p. 189–196, 2013.

MACHADO, H. et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 27, n. 1-2, p. 33-39, 2008.

MACHADO, R. C. L.; PAIVA, D. R. S.; JUNIOR, W. R. Quimioterápicos antineoplásicos. In: Fonseca SM, Machado RCL, Paiva DRS, Almeida EPM, Massunaga VM, Junior WR, et al. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro (RJ): Reichmann & Affonso, 2000, p. 8-13.

MACHADO, S. M.; SAWADA, N. O. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Texto & Contexto – Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 750-757, 2008.

MANSANO-SCHLOSSER, T. C.; CEOLIM, M. F. Qualidade de vida de pacientes com câncer no período de quimioterapia. **Texto & Contexto – Enfermagem**, v. 21, n. 3, p. 600-607, 2012.

MEADOWS, A. T. Pediatric cancer survivors: past history and future challenges. **Current Problems in Cancer**, v. 27, n. 3, p. 112-126, 2003.

MENEZES, C. N. B. et al. Câncer infantil: organização familiar e doença. **Revista Mal-Estar e Subjetividade**, v. 7, n. 1, p. 191-210, 2007.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

MORAIS, A. et al. Número de áreas anatômicas envolvidas como preditor de risco no linfoma de Hodgkin em crianças: um estudo retrospectivo. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 3, 2009.

MOTTA, A. B.; ENUMO, S. R. F. Intervenção Psicológica Lúdica para o Enfrentamento da Hospitalização em Crianças com Câncer. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 26, n. 3, p. 445-454, 2010.

NESS, K. K.; GURNEY, J. G. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. **Annual Review of Public Health**, v. 28, p. 279-302, 2007.

OLIVEIRA, R. B.; ALVES, R. J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**, v. 25, n. 6, 2002.

PATENAUDE, A. F.; KUPST, M. J. Psychosocial functioning in pediatric cancer. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 30, n. 1, p. 9-27, 2005.

POZER, M. Z. Sinais e sintomas de mielodepressão por quimioterapia no domicílio, entre portadoras de câncer ginecológico. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 11, n. 2, p. 336-342, 2012.

REDDY, L.; ODHAV, B.; BHOOLA, K. D. Natural products for cancer prevention: a global perspective. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, n. 1, p. 1-13, 2003.

REIS, M. Farmacogenética aplicada ao câncer: quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 4, p. 577-86, 2006.

REIS, R. S.; SANTOS, M. O.; THULER, L. C. S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 53, n. 1, p. 5-15, 2007.

RODRIGUES, K. E.; CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

ROQUE, M. N.; FORONES, N. M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fuoropirimidinas. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 2, p. 45-55, 2006.

SAPOLNIK, R. Suporte de terapia intensiva no paciente oncológico. **Jornal de Pediatria**, v.79, n. 2, p. S231-S242, 2003.

SCHOUTEN, H. C. Neutropenia management. **Annals of Oncology**. V. 17, n. 10, p. 85–89, 2006.

SCHWENKGLENKS, M. et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. **Support Care Cancer**, v. 14, n. 9, p. 901-909, 2006.

SILVA, H. R. M. et al. Osteossarcoma e Leucemia Mielóide aguda – dois casos em crianças. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 1, p. 76-78, 2006.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 1352 p.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Famacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFSC e UFRGS, 2007, 1104 p.

SKLAR, C. A. et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 13, p. 890-896, 2006.

SORIANELLO, E. et al. Actions of Immunosuppressor Drugs the Development of an Experimental Ovarian Tumor. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 227, n. 8, p. 658-664, 2002.

SOUZA, M. V. N. et al. Produtos Naturais em Fase Avançada de Testes Clínicos no Tratamento contra o Câncer. **Revista Fitos**, v. 3, n. 2, 27-42, 2007.

STÜBNER, S. et al. Blood discrasias induced by psychotropic drugs. **Pharmacopsychiatry**, v. 37, n. 1, p. S70-S78, 2004.

Temas em Saúde
Volume 18, Número 2
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2018

Artigo

TELES, S. S.; VALLE, E. R. M. Adulto sobrevivente de câncer infantil: uma revisão bibliográfica. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 14, n. 2, p. 355-363, 2009.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, 716 p.

VALLE, E. R. M.; RAMALHO, M. A. N. O câncer na criança: a difícil trajetória. In: Carvalho VA. Et al. **Temas em Psico-oncologia**. São Paulo: Mumus, p. 551-552, 2008.

WU, H. S.; MCSWEENEY, M. Assessing fatigue in persons with cancer: An instrument development and testing study. **Cancer**, v. 101, n. 7, p. 1685–1695, 2004.