



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE FISIOTERAPIA

SARA MIRIÃ DOS SANTOS

**QUAIS SÃO OS EFEITOS DOS DIFERENTES TIPOS DE
TRATAMENTOS PARA O CÂNCER SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR
DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES? UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Araranguá

2018

SARA MIRIÃ DOS SANTOS

**QUAIS SÃO OS EFEITOS DOS DIFERENTES TIPOS DE TRATAMENTOS PARA O
CÂNCER SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES?
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial da disciplina de Trabalho de Conclusão de curso II.

Orientador(a): Profa. Dra. Danielle Soares Rocha Vieira.

Araranguá

2018

Dedico este trabalho a todas as crianças e adolescentes e seus pais que sofrem na luta contra o câncer a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pois sem ele eu não chegaria até aqui. Me deu saúde, força e me sustentou nos momentos mais difíceis. Colocou pessoas maravilhosas em meu caminho, algumas delas me inspiram, me ajudam, me encorajam a ser cada dia melhor.

Agradeço aos meus pais Carlos Santos e Angelita Santos pelo amor e incentivo, pelos puxões de orelha, e por serem minha base de apoio e equilíbrio. Eles me agregaram muito como ser humano, e me ensinaram os valores que hoje acredito.

Ao meu irmão Ebenézer Natanael, minha irmã Carla, meu cunhado Itiel, minha sobrinha Raquel Ester e meu namorado Gabriel Alan, pois de nada valeriam os melhores momentos da minha vida se vocês não estivessem presentes.

Aos meus parentes e amigos que me acompanharam e se alegraram nesta fase da minha vida, demonstrando carinho e torcendo pelo meu sucesso.

Aos meus colegas de estágio, pelo apoio, amizade e trocas de conhecimento.

Agradeço afetosamente a todo apoio da minha orientadora Prof^a Dr. Danielle Vieira, que cresço com admiração por sua persistência, seus saberes, por toda paciência e disposição me ajudando a realizar este trabalho.

Agradeço com satisfação aos componentes da banca Cristiane Aparecida Moran, Daiana Cristine Bundchen e Ione Jayce Ceola Schneider por aceitarem o convite.

Minha gratidão se estende a todos que estiveram em meu caminho neste percurso e aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação. Muito obrigada!

QUAIS SÃO OS EFEITOS DOS DIFERENTES TIPOS DE TRATAMENTOS PARA O CÂNCER SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES? UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

WHAT ARE THE EFFECTS OF THE DIFFERENT TYPES OF CANCER TREATMENTS ON THE PULMONARY FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS? AN INTEGRATING LITERATURE REVIEW

Sara Miriã dos Santos^a (ORCID 0000-0003-0441-924X), Danielle Soares Rocha Vieira^b (ORCID 0000-0001-6222-6142)

^aCurso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil.

^bDepartamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil.

Autor de correspondência:

Profa. Dra. Danielle Soares Rocha Vieira - Rodovia Governador Jorge Lacerda, nº 3201 - Km 35,4
Bairro: Jardim das Avenidas. CEP: 88906-072. Araranguá - SC

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Financiamento: O estudo não recebeu financiamento.

Número total de palavras no texto: 2831

Número total de palavras no resumo: 250

Número total de palavras no abstract: 229

Número de tabelas: 2

Número de gráficos: 0

Número de figuras: 1

Número de referências: 30

RESUMO

Objetivo: Investigar por meio de uma revisão integrativa da literatura os efeitos dos diferentes tratamentos (quimioterapia, radioterapia e imunoterapia) para as neoplasias malignas sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes.

Fonte de dados: Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed e via Ovid, CINAHL, LILACS e SCIELO. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados.

Síntese dos dados: Inicialmente foram encontrados 12.506 estudos e após o processo de seleção, 6 estudos foram incluídos. As neoplasias mais comumente encontradas foram doença de Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda. Em 4 estudos que utilizaram terapia de radiação, foi observado padrão pulmonar restritivo. Desses, 3 estudos utilizaram bleomicina em seu tratamento. A quimioterapia com radioterapia foi utilizada em 4 estudos que relataram difusão de monóxido de carbono abaixo do previsto. Vincristina e ciclofosfamida foram utilizadas em 3 desses estudos. De igual modo, nos 3 estudos que utilizaram bleomicina, a capacidade de difusão de monóxido de carbono apresentou valores abaixo do previsto. A capacidade pulmonar total foi avaliada em 4 estudos com radioterapia, e 3 apresentaram valores abaixo do previsto.

Conclusão: Esse estudo mostra que anormalidades na função pulmonar de crianças e adolescentes são frequentes em pacientes que receberam quimioterapia associado a radiação. Assim, os resultados desta revisão contribuem para que o profissional de saúde esteja ciente das possíveis complicações na função pulmonar de crianças e adolescentes com neoplasias malignas, contribuindo para a correta tomada de decisão terapêutica.

Palavras-chave: Função pulmonar. Criança. Adolescente. Neoplasias. Tratamento farmacológico. Radioterapia.

ABSTRACT

Objective: To investigate, through an integrative review of the literature, the effects of different treatments (chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy) for malignant neoplasms on the pulmonary function of children and adolescents.

Data Source: We have searched the following databases: MEDLINE via Pubmed and via Ovid, CINAHL, LILACS and SCIELO. The search strategies were adapted for each database.

Data synthesis: Initially 12,506 studies were found and after the selection process, 6 studies were included. The most commonly encountered neoplasms were Hodgkin's disease and acute lymphoblastic leukemia. In 4 studies using radiation therapy, a restrictive lung pattern was observed. Of these, 3 studies used bleomycin in their treatment. Chemotherapy with radiotherapy was used in 4 studies reporting below-predicted carbon monoxide diffusion. Vincristine and cyclophosphamide were used in 3 of these studies. Similarly, in the 3 studies using bleomycin, the diffusion capacity of carbon monoxide was below predicted. The total lung capacity was evaluated in 4 studies with radiotherapy, and 3 presented values below the predicted.

Conclusion: This study shows that abnormalities in lung function in children and adolescents are frequent in patients receiving chemotherapy associated with radiation. Thus, the results of this review contribute to the health professional being aware of the possible complications in the lung function of children and adolescents with malignant neoplasias, contributing to the correct therapeutic decision making.

Keywords: Lung function. Child. Teenager. Neoplasms. Chemotherapy. Radiotherapy. Antineoplastic agents.

INTRODUÇÃO

O câncer representa a primeira causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos¹. No contexto da pediatria, o tipo de câncer mais comum são as leucemias, as quais correspondem a até 30% de todos os cânceres infantis². Em contrapartida, os adolescentes, classificados com idade entre 10 a 19 anos conforme a Organização Mundial de Saúde³, são afetados por diferentes tipos de câncer na comparação com outros grupos etários, devido a mudanças físicas e neuroendocrinológicas^{4; 5}. Por sua vez, o tipo de neoplasia mais comumente encontrada nessa faixa etária são os linfomas^{4; 6}.

Com a melhor compreensão da doença e o advento das estratégias terapêuticas como, controle local usando radiação, imunoterapia, quimioterapia ou cirurgia, cada vez mais crianças e adolescentes sobrevivem ao câncer⁷. No entanto, essas abordagens terapêuticas podem ocasionar efeitos adversos⁷. No sistema cardiovascular, podem ocorrer insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, cardiomiopatia congestiva e cardiotoxicidade induzida por fármacos⁹. Além disso, complicações hepáticas, imunodeficiência e depressão também se configuram como possíveis complicações^{9; 10}.

No que se refere ao sistema respiratório, disfunções respiratórias ou o comprometimento crônico da função pulmonar são complicações comuns nesses pacientes¹¹. Os imunomoduladores podem causar infecção no trato respiratório superior, pneumonia grave, dentre outros¹². A quimioterapia pode provocar danos pulmonares, com conseqüente redução de capacidades e dos volumes pulmonares, o que pode levar a disfunção respiratória durante o curso da doença¹¹. E, a radiação pode causar danos pulmonares durante o tratamento, além de danos em curto e longo prazo e pode provocar anormalidades no desenvolvimento do tórax¹³.

Dessa forma, recomenda-se a monitorização frequente da função pulmonar nesses pacientes, para que haja intervenção precoce por meio de estratégias para preservar a função dos pulmões^{10; 11}. Essa monitorização pode ser realizada por vários exames como espirometria, pletismografia do corpo inteiro capacidade de difusão de monóxido de carbono, dentre outros¹⁴.

Nesse contexto, é importante que o profissional de saúde conheça as possíveis complicações pulmonares decorrentes das abordagens terapêuticas no contexto da oncologia pediátrica com o intuito de reconhecer os distúrbios ventilatórios em crianças e adolescentes em tratamento para neoplasias malignas, contribuindo para a correta tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar por meio de uma revisão integrativa da literatura os efeitos dos diferentes tratamentos (quimioterapia, radioterapia e imunoterapia) para as neoplasias malignas sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida para responder a seguinte questão: Quais são os efeitos dos diferentes tipos de tratamento para o câncer sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes?

Foram incluídos (1) estudos originais que retratem a temática referente a essa revisão integrativa em inglês, português ou espanhol, independente do ano de publicação; (2) estudos desenvolvidos em seres humanos; que incluam crianças e adolescentes entre 1 a 19 anos; (3) que relatam os efeitos deletérios da quimioterapia, radioterapia e/ou imunoterapia sobre a função pulmonar de crianças e adolescentes.

E foram excluídos os artigos que investigaram os efeitos da terapêutica em longo-prazo em pacientes que já sobreviveram ao câncer e não realizam mais o tratamento, revisão bibliográfica, estudos de caso, monografias, estudos publicados somente como anais de eventos científicos, capítulos, *guidelines*, livros e ponto de vista de especialista. Estudos que não diferenciam os resultados dos efeitos dos tratamentos do câncer na função pulmonar de crianças e adolescentes com os da população adulta, foram excluídos. Bem como, os estudos que não diferenciam os resultados dos pacientes que realizaram tratamento cirúrgico.

Fontes de informação e estratégia de busca

A busca foi realizada em agosto de 2018 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed e via Ovid, CINAHL, LILACS e SCIELO. Os descritores utilizados para as buscas foram selecionados a partir dos termos *Medical Subject Headings* (MESH) e Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e foram divididos conforme o grupo populacional, disfunção, desfecho e termos excluídos. Os descritores estão apresentados no Quadro 1, que se encontra no material suplementar (APÊNDICE A). Além disso, os operadores booleanos utilizados foram “OR” quando sinônimos, “AND” entre grupo populacional, disfunção e desfecho, e “NOT” para os termos excluídos.

Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por um único examinador, por meio da análise do título e resumo de acordo com a questão norteadora e os critérios de inclusão previamente definidos. Em caso de dúvida, um segundo avaliador foi consultado. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra.

Risco de viés entre estudos

Com o intuito de minimizar possível viés foi ampliado o âmbito da pesquisa, sendo realizada em cinco bases de dados. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados, tendo como foco principal a questão norteadora e os critérios de inclusão previamente estabelecidos para evitar possíveis vieses.

Extração e síntese dos resultados

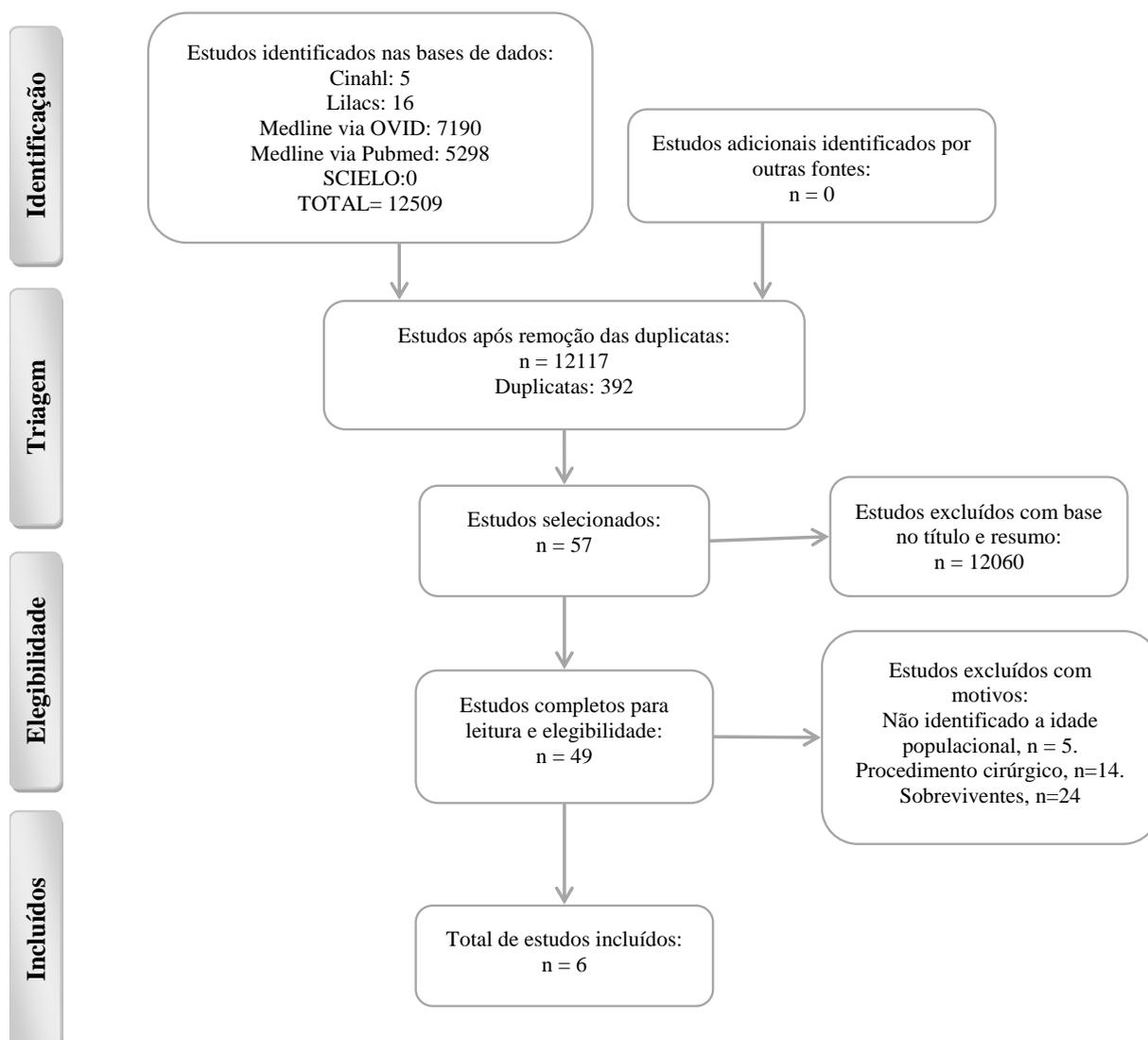
A extração do conteúdo dos artigos foi realizada por um examinador utilizando formulário padronizado (APÊNDICE B) com as seguintes informações: características do estudo (desenho do estudo, objetivo ou questão de investigação e número de participantes), características da amostra (idade, sexo, tipos de câncer, estadiamento e tratamento utilizado) e parâmetros relativos à função pulmonar.

Uma síntese narrativa dos dados foi realizada, fundamentando uma avaliação crítica dos estudos incluídos. Esses resultados foram apresentados por meio de tabelas que comparam os estudos.

RESULTADOS

A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos. Inicialmente, foram encontrados 12.509 estudos. Após a remoção das duplicatas, dos artigos que não atendiam os critérios de inclusão com base nos títulos e resumos, restaram 49 artigos para leitura na íntegra. Destes, 6 estudos foram incluídos. Dos estudos incluídos, para esta análise não foi considerado o número total da amostra em 3 estudos^{15; 16; 18} devido aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

Figura 1- Processo de seleção dos estudos



Fonte: Adaptado de PRISMA (2018).³⁰

A Tabela 1 apresenta as características dos estudos (autor, ano, país de investigação, tipo de estudo, características da amostra e tratamento). Dos estudos incluídos, 3¹⁵; 16; 17 eram de desenho retrospectivo, 2¹⁸; 19 eram prospectivos e 1²⁰ transversal analítico (Tabela 1). O número de crianças e adolescentes avaliados variou entre 4¹⁵ a 37,¹⁹ com idade entre 1¹⁶ a 20 anos.¹⁹ Os diagnósticos mais comuns encontrados nos estudos foram doença de Hodgkin¹⁷; 19 e leucemia linfoblástica aguda (LLA).¹⁶; 20 Em 4 estudos,¹⁶; 17; 18; 19 o tratamento quimioterápico foi administrado em conjunto com a irradiação, 1¹⁵ utilizou tratamento com radioiodo e 1²⁰ somente quimioterapia

A Tabela 2 apresenta os principais resultados da função pulmonar dos estudos incluídos. As variáveis referentes a função pulmonar analisadas nos estudos foram os dados espirométricos e capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO). Um estudo¹⁷ também analisou as variáveis da pletismografia do corpo inteiro.

A média das doses de radiação utilizada nos estudos variou entre 12 Gy¹⁷ a 37,5 Gy.¹⁸ No estudo com radioiodoterapia foram utilizadas doses cumulativas de 180 mCi a 530 mCi nos pacientes considerados para esta revisão.¹⁵ Em relação aos quimioterápicos, os fármacos vincristina, ciclofosfamida^{16; 18; 19} e bleomicina^{16; 17; 19} foram utilizados em 3 estudos e adriamicina em 2.^{17; 19}

Dos 6 estudos, 4^{15; 16; 17; 18} relataram a presença do padrão restritivo na função pulmonar de seus pacientes, e todos utilizaram terapia de radiação.

Macêdo et al²⁰ compararam os valores espirométricos de 17 crianças saudáveis com 17 crianças com leucemia (88,2% tinham LLA e 11,8% tinham LMA- Leucemia mieloide aguda) submetidas a quimioterapia. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No estudo de Aldrich et al,¹⁵ em que o tratamento foi realizado com radioiodo em crianças com carcinoma de tireoide com metástase pulmonar, 4 pacientes foram considerados para esta análise pois não haviam realizado tratamento cirúrgico. Desses pacientes, 3 não apresentaram anormalidade no teste de função pulmonar e 1 paciente apresentou capacidade pulmonar total (CPT) de 61% do previsto com padrão pulmonar restritivo.

A capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) foi avaliado em 3 estudos.^{16; 17; 19} Desses estudos, todos utilizaram terapia de radiação associado a quimioterapia, e entre os fármacos utilizaram bleomicina. A ciclofosfamida e vincristina foram utilizadas em 2 desses estudos.^{16; 19} Valores de DLCO abaixo do previsto foram obtidos nos 3 estudos.^{16; 17; 19} Dentre esses estudos, Weiner et al¹⁷ utilizaram adriamicina e bleomicina em seus pacientes em conjunto com radiação pulmonar, e relataram diminuição de DLCO em até 73% da sua amostra. Fauroux et al¹⁶ avaliaram DLCO pelo método estacionário e metade da sua amostra apresentou diminuição significativa desta capacidade, a qual variou entre 49% a 57% do previsto. Esses pacientes utilizaram quimioterapia e alguns (3) pacientes receberam radiação como tratamento.

A capacidade de difusão de monóxido de carbono alveolar (DLCO/VA) foi avaliada em 2 estudos^{18; 19} que demonstraram valores abaixo do previsto neste parâmetro. Desses, Endicott et al¹⁸ descreve valores anormais de DLCO/VA apenas em 1 paciente e Marina et al¹⁹ relata que tanto DLCO/VA quanto DLCO apresentavam valores abaixo da normalidade. Ambos estudos avaliaram pacientes que receberam tratamento com quimioterápicos em conjunto com radiação, e ambos utilizaram vincristina e ciclofosfamida como tratamento antineoplásico.

Dos 4 estudos^{15; 17; 18; 19} que avaliaram a capacidade pulmonar total (CPT), 3^{15; 17; 18} apresentaram valores abaixo da normalidade variando entre 61% a 74% do previsto. Desses, todos estudos utilizaram terapia de radiação. A capacidade vital forçada (CVF) foi analisada em 4 estudos^{15; 17; 18; 19; 20}, e 2^{17; 18} deles apresentaram valores diminuídos nessas variáveis. Ambos utilizaram quimioterapia em conjunto com radioterapia. Em contrapartida, o volume expiratório forçado no

primeiro segundo (VEF₁) foi analisado em 4 estudos^{15; 17; 18; 20} e somente um estudo¹⁷ obteve valores reduzidos, na qual foi observado em 50% da amostra.

DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontrados 12.506 estudos e após o processo de seleção, 6^{15; 16; 17; 18; 19; 20} foram incluídos nessa análise. Desses estudos, os tipos de neoplasias mais comuns foram doença de Hodgkin^{17; 19} e leucemia linfoblástica aguda^{16; 20}. Em quatro estudos^{15; 16; 17; 18} que utilizaram terapia de radiação, os pacientes apresentaram padrão restritivo. Desses, 3 estudos^{16; 17; 19} utilizaram bleomicina em seu tratamento. Os tratamentos com quimioterápicos associado a radioterapia foram usados em 4 estudos^{16; 17; 18; 19} para o tratamento de neoplasias em crianças e adolescentes. Esses estudos relataram valores de capacidade de difusão de monóxido de carbono abaixo do previsto, e em 3 desses estudos^{16; 18; 19} vincristina e ciclofosfamida foram usadas para o tratamento antineoplásico. De igual modo, nos 3 estudos^{16; 17; 19} que utilizaram bleomicina, demonstraram valores abaixo da normalidade da DLCO. A CPT foi avaliada em 4 estudos^{15; 17; 18; 19} que utilizaram terapia de radiação contra o câncer e em 3^{15; 17; 18} deles essa variável apresentou valores reduzidos.

Os resultados da presente revisão corroboram com os de outros estudos que associaram a terapia de radiação com quimioterápicos para tratamento antineoplásico e observaram como anormalidade mais comum padrão pulmonar restritivo^{21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28}. Bossi et al²⁴ utilizaram doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida e demais fármacos da terapia de COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) em conjunto com dose baixa de radioterapia em indivíduos com Doença de Hodgkin e idade entre 9 e 23 anos e observaram padrão pulmonar restritivo em sua amostra.

Esses resultados são similares aos encontrados por Mefferd et al²² também avaliaram a função pulmonar de pacientes com Doença de Hodgkin, idade entre 5 a 17 anos que tinha realizado esplenectomia ou laparotomia, na qual foram submetidos a terapia de radiação associado a quimioterapia com terapia de ABVD. Huang et al²³ confirmam esses dados, relatando em seu estudo que drogas radiomiméticas como bleomicina, ciclofosfamida e doxorubicina ampliam os efeitos nocivos da radiação sobre o pulmão.

Em contrapartida, Alivia et al²⁹ em seu estudo retrospectivo, analisaram a função pulmonar após radioterapia de 49 pacientes diagnosticados com linfoma de Hodgkin, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms ou neuroblastoma, com idade entre 4 a 21 anos. Destes, 9 pacientes fizeram cirurgia, 46 pacientes utilizaram doxorubicina em seu tratamento, 40 utilizaram ciclofosfamida e 38 bleomicina. E como anormalidade mais comum, 24% da amostra apresentou padrão pulmonar obstrutivo, seguida de hiperinsuflação (20%).

Quatro estudos^{16; 17; 18; 19} que avaliaram a capacidade de difusão de monóxido de carbono apresentaram valores abaixo do previsto nessa variável. Esses estudos associaram a quimioterapia com a radioterapia e em três estudos^{16; 17; 19} a bleomicina foi utilizada como antineoplásico. Vincristina em conjunto com a ciclofosfamida também foi utilizada em 3 desses estudos^{16; 18; 19}. Esses dados corroboram com estudo de Motosue et al²⁸ que avaliaram os efeitos da irradiação pulmonar total e da vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e bleomicina em conjunto com demais quimioterápicos na função pulmonar de 48 sobreviventes de tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma sinovial e timoma com idade entre 0 a 17 anos. Como resultado, 74% da sua amostra apresentou valores diminuídos de DLCO e 73% da CPT. Stone et al²⁷ também avaliaram efeitos a longo prazo da vincristina, ciclofosfamida e demais fármacos em conjunto com radioterapia no tórax, em sobreviventes de neuroblastoma de alto risco com idade entre 6 a 17 anos. Esses, apresentaram CPT e DLCO com valores abaixo do previsto.

Existem algumas limitações neste estudo. A maioria das conclusões nesta revisão foi baseada em estudos em que foi realizada análise retrospectiva de prontuários e que analisaram um número reduzido de pacientes selecionados por conveniência. Em muitos estudos, a avaliação da função pulmonar foi realizada apenas após o tratamento. Além disso, os dados dos estudos incluídos foram limitados a pacientes que não receberam nenhum tipo de tratamento cirúrgico e que não incluíam sobreviventes com análise de sequelas na função pulmonar em longo-prazo. Por esse motivo, poucos estudos foram incluídos. Outra limitação foi a ausência de avaliação da qualidade dos estudos.

Em conclusão, esse estudo mostra que anormalidades na função pulmonar de crianças e adolescentes são comuns em pacientes que receberam radioterapia em conjunto com tratamento com quimioterápicos. Portanto, são necessários mais estudos que identifiquem os fármacos com menor efeito na função pulmonar e que definam a dose de radiação mais segura. Deste modo, os resultados desta revisão contribuem para que o profissional de saúde esteja ciente das possíveis complicações na função pulmonar de crianças e adolescentes com neoplasias malignas, contribuindo para a correta tomada de decisão terapêutica.

Tabela 1. Características dos estudos

Autor, ano, País de investigação	Tipo de estudo	Características da amostra			Tipos de câncer	Tratamento
		N	Sexo	Idade		
Aldrich, et al. ¹⁵ (1987) EUA	Retrospectivo	Foram considerados 4 pacientes para esta análise. N=4	F:1 / M:3	Adolescentes 12-16 anos	Carcinoma de tireoide com metástase pulmonar	Radioiodoterapia:
Endicott, et al. ¹⁸ (2001) Inglaterra	Prospectivo	Foram considerados 15 pacientes para esta análise. N=15		Crianças e adolescentes ±7,5anos (3,3 anos a 14,3 anos)	Tumor neuroectodérmico primitivo, ependimoma anaplásico e tumor germinativo do SNC	Quimioterapia + Radiação
Fauroux, et al. ¹⁶ (1994)	Retrospectivo	Foram considerados 8 pacientes para esta análise. N=08	F:5 / M:3	Crianças e adolescentes ±9anos (1 a 17 anos)	LLA (n=3), LMA (n=1), neuroblastoma (n=3) e carcinoma nasofaríngeo (n=1)	Quimioterapia + Radiação
Macêdo, et al. ²⁰ (2014) Brasil	Transversal	N=34 Grupo A: 17 doentes Grupo B: 17 saudáveis	F:10 / M:24	Crianças Grupo A: 6,83±1,4 anos; Grupo B: 6,2±1,0 anos	88,2% tinham LLA e 11,8% tinham LMA	Quimioterapia
Marina, et al. ¹⁹ (1995) EUA	Prospectivo	N=37	F:17 / M:20	Crianças e adolescentes ±15 anos (6 a 20 anos)	Doença de Hodgkin	Quimioterapia + Radiação
Weiner, et al. ¹⁷ (2006) EUA	Retrospectivo	N=30		Crianças e adolescentes ±12,1 anos (5,3 a 19 anos)	Doença de Hodgkin (n=3), Hepatoblastoma (n=1), Sarcoma (n=11), Tumor de Wilms (n=15)	Quimioterapia + Radiação

SNC= Sistema nervoso central; LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA= Leucemia Mieloide Aguda.

Tabela 2 Principais resultados relativos à função pulmonar

Autor	Variáveis	Quimioterápicos	Dose de Radiação	Resultados
Aldrich et al. ¹⁵	CPT, VEF ₁ , VEF ₁ /CVF		180 – 530mCi Local: pescoço	1= CPT: 61% do previsto. Padrão restritivo leve. Demais variáveis: valores normais.
Endicott et al. ¹⁸	VEF ₁ , CV, CPT, CVF, FEF _{25-75%} , DLCO/VA	Ciclofosfamida, vincristina Demais fármacos: CCNU, cisplatina, etoposídeo.	±37,5 (25 à 39,95 Gy) Radiação cefalorraquidiana com um componente de elétrons na coluna vertebral.	CPT, CVF, DLCO/VA abaixo do previsto. Padrão restritivo Dose <35 Gy: FP normal Demais variáveis: valores normais.
Fauroux et al. ¹⁶	Volumes pulmonares, DLCO (Tlco), resistência, complacência (Cldyn), CRF (técnica diluição de hélio)	Bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, metotrexato Demais fármacos: mercaptopurine, asparigenase, vespeside, melfalan, alkeran, BCNU, teniposide, carboplatine, VM 26, aracitine, busulfan.	NA 3 pacientes: 1 recebeu irradiação do corpo total, 1 recebeu irradiação no SNC e outro irradiação na cervical.	DLCO e Cldyn a baixo do previsto. Padrão restritivo Demais variáveis: normais.
Macêdo et al. ²⁰	VEF ₁ , CVF, VEF ₁ /CVF, FEF _{25-75%} , PFE.	NA		Não houve diferença significativa entre os grupos em todas as variáveis.

Marina et al. ¹⁹	CPT, CVF, DLCO, DLCO/VA, Volume pulmonar (diluição de hélio ou lavagem de nitrogênio).	Bleomicina, ciclofosfamida, vincristina, metotrexato Demais fármacos: terapia de COP e ABVD Durante os meses 4 e 5, a procarbazina foi suspensa e os pacientes receberam radioterapia. A Bleomicina foi retirada quando a DLCO fosse <50% do previsto. Duração média da terapia: 52 semanas.	18- 20 Gy	DLCO e DLCO/VA reduziu significativamente.
Weiner et al. ¹⁷	VEF ₁ , CVF, VEF ₁ /CVF, FEF _{25-75%} , CPT, CRF, VR, VR/CPT, DLCO	Adriamicina e bleomicina	±12 Gy Radiação pulmonar total	VEF ₁ , CVF, CPT e DLCO abaixo do previsto Padrão restritivo

NA= Não apresenta; TFP= Teste de função pulmonar; CPT= Capacidade pulmonar total; VEF₁= Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= Capacidade vital forçada; CV= Capacidade vital; FEF_{25-75%}= Fluxo expiratório forçado 25-75%; DLCO= Difusão de monóxido de carbono; DLCO/VA= Difusão de monóxido de carbono alveolar; CCNU= Lomustina; CRF= Capacidade residual funcional; VR= Volume residual; PFE= Pico de fluxo expiratório.

REFERÊNCIAS

- 1 INCA - CÃ,NCER - Tipo - Infantil. 2018. Disponível em: <
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil> >. Acesso em: 23
 de maio de 2018.
- 2 Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr
 Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46:229-241.
- 3 WHO - Adolescent health. WHO. 2018. Disponível em: <
http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/ >. Acesso em: 16 de jun de 2018.
- 4 Jin SL, Hahn SM, Kim HS, Shin YJ, Kim SH, Lee YS, et al. Symptom Interval and Patient
 Delay Affect Survival Outcomes in Adolescent Cancer Patients. *Yonsei Med J*. 2016;57:572-9.
- 5 BLEYER, A. et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat
 Rev Cancer*, v. 8, n. 4, p. 288-98, Apr 2008
- 6 Burkhamer J, Kriebel D, Clapp R. The increasing toll of adolescent cancer incidence in the
 US. *PLoS One*. 2017;12:0172986.
- 7 Flynn A, Fox E. Evolving paradigms for new agent development in pediatric oncology. *Curr
 Opin Pediatr*. 2018;30:10-16.
- 8 Loar RW, Noel CV, Tunuguntla H, Colquitt JL, Pignatelli RH. State of the art review:
 Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Congenit Heart Dis*. 2018;13:5-15.
- 9 Mulder RL, Dalen ECV, Hof MVD, Bresters D, Koor BGP, Castellino SM, et al. Hepatic late
 adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst
 Rev*. 2011;6:CD008205.
- 10 Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, Sklar CA, Green DM, Donaldson SS, et al. High-
 Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications
 for Risk-Based Surveillance. *J Clin Oncol*. 2009;27:2405-14.
- 11 Meyer S, Reinhard H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr
 Hematol Oncol*. 2004;21:175-95
- 12 So W, Pandya S, Quilitz R, Shah B, Greene JN. Infectious Risks and Complications in Adult
 Leukemic Patients Receiving Blinatumomab. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10:2035-
 3006.
- 13 Fidler MM, Reulen RC, Bright CJ, Henson KE, Kelly JS, Jenney M, et al. Respiratory
 mortality of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Thorax*. 2018;73:959-
 968.
- 14 Torre-Bouscoulet L, Muñoz-Montaña WR, Martínez-Briseño D, Lozano-Ruiz FJ, Fernández-
 Plata R, Beck-Magaña JA, et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development
 of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer. *Respir Res*.
 2018;19:1465-9921.

- 15 Aldrich LB, Sisson JC, Grum CM. Pulmonary function in thyroid carcinoma metastatic to the lung. *J Endocrinol Invest.* 1987;10:111-6.
- 16 Fauroux B, Meyer-Milsztain A, Boccon-Gibod L, Leverger G, Clément A, Biour M, et al. Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18:347-55.
- 17 Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:222-7.
- 18 Endicott TJ, Fisher BJ, Wong E, Paterson NAM, Gaspar LE, Bauman M. Pulmonary sequelae after electron spinal irradiation. *Radiother Oncol.* 2001;60:267-72.
- 19 Marina NM, Greenwald CA, Fairclough DL, Thompson EI, Wilimas JA, Mackert PW, et al. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnosed Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Cancer.* 1995;75:1706-11.
- 20 Macêdo TMFD, Campos TF, Mendes REF, França DC, Chaves GSS, Mendonça KMPP. Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy. *Rev. paul. pediatr.* 2014;32:320-325..
- 21 O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR, Woodcock AA. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med.* 1990;323:378-82.
- 22 Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:679-85.
- 23 Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest.* 2011;140:881-901.
- 24 Bossi G, Cerveri I, Volpini E, Corsico A, Baio A, Corbella F, et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1997;1:19-24.
- 25 Kaplan E, Sklar C, Wilmott R, Michaels S, Ghavimi R. Pulmonary function in children treated for rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27:79-84.
- 26 Sacristan A, García MP, Antelo C, Ruza F, García GS, Pino GJM. [Respiratory function in pediatric survivors of malignant neoplasms]. *An Esp Pediatr.* 2000;52:516-22.
- 27 Stone A, Novetsky FD, Worgall S, Kushner BH, Wolden S, Modak S, et al. Long-term Pulmonary Outcomes in Pediatric Survivors of High-Risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:547-54.
- 28 Motosue MS, Zhu L, Srivastava K, Stokes DC, Hudson MM, McPherson BS, et al. Pulmonary function after whole lung irradiation in pediatric patients with solid malignancies. *Cancer.* 2012;118:1450-6.

- ²⁹ De A, Kamath S, Wong K, Olch AJ, Malvar J, Sposto R, et al. Correlation of pulmonary function abnormalities with dose volume histograms in children treated with lung irradiation. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:596-603.
- ³⁰ Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.

MATERIAL SUPLEMENTAR -APÊNDICE A

QUADRO 1- Descritores selecionados para a busca dos artigos

<p>Grupo Populacional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descritores em inglês: “adolescence”, “adolescent” (MeSH), “adolescent, female”, “adolescents, female”, “adolescent, male”, “adolescents, male”, “child” (MeSH), “child, preschool” (MeSH) “childhood”, “children”, “children, preschool”, “female adolescent”, “female adolescents”, “high school”, “infant” (MeSH), “male adolescent”, “male adolescents”, “preschool child”, “preschool children”, “students” (MeSH), “school-age”, “teen”, “teens”, “teenager”, “teenagers”, “young”, “young people”, “youth”, “youths”. • Descritores em português: “adolescência”, “adolescente” (DeCS), “aluno”, “alunos”, “criança” (DeCS), “crianças”, “criança pré-escolar”, “crianças pré-escolares”, “estudante”, “estudantes” (DeCS), “infância”, “idade escolar”, “juventude”, “jovem”, “jovens”, “lactente” (DeCS), “lactentes”, “pré-escolar” (DeCS), “pré-escolares”.
<p>Grupo Disfunção</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descritores em inglês: “anticancer agents”, “antineoplastics”, “antineoplastic agents” (MeSH), “antineoplastic drugs”, “antitumor agents”, “antitumor drugs”, “benign neoplasm”, “benign neoplasms”, “cancer”, “cancers”, “cancer chemotherapy drugs”, “cancer chemotherapy agents”, “chemoradiotherapies”, “chemoradiotherapy” (MeSH), “chemotherapeutic anticancer agents”, “chemotherapeutic anticancer drug”, “chemotherapies”, “chemotherapy”, “drug therapy” (MeSH), “immunotherapy” (MeSH), “immunotherapies”, “immunotherapy, active” (MeSH), “immunoradiotherapy”, “immunoradiotherapies”, “immunization, passive” (MeSH), “malignancies”, “malignancy”, “malignant neoplasm”, “malignant neoplasms”, “malignant tumors”, “neoplasia”, “neoplasias”, “neoplasm”, “neoplasm, benign”, “neoplasm, malignant”, “neoplasms” (MeSH), “neoplasms, benign”, “neoplasms, malignant”, “pharmacotherapies”, “pharmacotherapy”, “radiation therapies”, “radiation therapy”, “radiochemotherapy”, “radioimmunotherapies”, “radioimmunotherapy” (MeSH), “radiotherapies”, “radiotherapy” (MeSH), “targeted radiation therapies”, “targeted radiation therapy”, “targeted radiotherapies”, “targeted radiotherapy”, “tumor”, “tumors”. • Descritores em português: “câncer”, “cancro”, “dessensibilização imunológica” (DeCS), “farmacoterapia”, “farmacoterapia combinada”, “imunoterapia” (DeCS), “imunoterapia ativa” (DeCS), “imunoterapia adotiva” (DeCS), “imunoterapia celular adotiva”, “imunoterapia com alérgenos”, “irradiação”, “malignidade”, “neoplasia”, “neoplasia benigna”, “neoplasia maligna”, “neoplasias malignas”, “neoplasias” (DeCS), “neoplasmas”, “quimioterapia”, “quimioterapia combinada” (DeCS), “quimioterapia de combinação”, “quimiotratamento”, “radiação ionizante” (DeCS), “radioterapia” (DeCS), “radioterapia localizada”, “terapia com drogas”, “terapia com fármacos”, “terapia com medicamentos”, “terapia farmacológica”, “terapia medicamentosa”, “terapia por hipossensibilização”, “terapia por radiação”, “terapia por vacina”, “tratamento com drogas”, “tratamento com medicamentos”, “tratamento com fármacos”, “tratamento farmacológico” (DeCS), “tratamento medicamentoso”, “tumor”, “tumores”, “tumores malignos”.

<p>Grupo Desfecho</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descritores em inglês: “breath test”, “breath tests” (MeSH), “breathing function test”, “capacity, timed vital”, “expired air analysis test”, “expiratory forced flow rates”, “expiratory volume, forced”, “expiratory volumes, forced”, “FEVt”, “flow rates, expiratory forced”, “flow rates, forced expiratory”, “forced expiratory flow rates” (MeSH), “forced expiratory volume” (MeSH), “forced expiratory volumes”, “forced vital capacities”, “forced vital capacity”, “forced vital capacity, timed”, “lung function”, “lung function test”, “pulmonary function”, “pulmonary function test”, “respiratory muscle”, “respiratory muscles” (MeSH), “respiratory function tests” (MeSH), “spirometry” (MeSH), “timed vital capacities”, “timed vital capacity”, “test, breath”, “tests, breath”, “ventilatory muscle”, “vital capacity” (MeSH), “vital capacities, timed”, “vital capacity, timed”, “volume, forced expiratory”. • Descritores em português: “capacidade respiratória máxima”, “capacidade vital” (DeCS), “capacidade vital cronometrada”, “capacidade vital forçada”, “capacidade vital forçada cronometrada”, “espirometria” (DeCS), “fluxo expiratório forçado” (DeCS), “fluxo respiratório”, “função pulmonar”, “músculos respiratórios” (DeCS), “músculos da respiração”, “relação ventilação-perfusão”, “taxas de fluxo expiratório forçado”, “teste de análise de ar expirado”, “teste de função respiratória”, “teste de função pulmonar”, “testes de ventilação”, “testes respiratórios” (DeCS), “ventilação pulmonar” (DeCS), “ventilação voluntária máxima” (DeCS), “volume expiratório forçado” (DeCS).
<p>Termos Excluídos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Review” (MeSH), “review literature”, “adult” (MeSH), “young adult” (MeSH), “aged” (MeSH), “elderly”, “aged, 80 and over” (MeSH), “aging” (MeSH), “senescence”. • “Adulto” (DeCS), “adultos”, “adulto jovem” (DeCS), “envelhecimento” (DeCS), “idoso” (DeCS), “idoso de 80 anos ou mais” (DeCS), “jovem adulto”, “jovens adultos”, “senescência”, “revisão” (DeCS).

APÊNDICE B- Extração de Dados

Quadro para extração dos conteúdos dos artigos.

QUADRO 3- Extração de dados

Data de extração ___/___/_____	
Parte 1 - Características do estudo	
Número do estudo:	O estudo foi: <input type="checkbox"/> Incluído <input type="checkbox"/> Excluído
Linguagem publicada: <input type="checkbox"/> Português <input type="checkbox"/> Espanhol <input type="checkbox"/> Inglês	Autor: Periódico: Ano de publicação: País de Investigação:
Objetivo ou questão de investigação:	
Desenho do estudo: <input type="checkbox"/> Ensaio clínico randomizado <input type="checkbox"/> Coorte prospectivo <input type="checkbox"/> Coorte retrospectivo <input type="checkbox"/> Estudo quase experimental <input type="checkbox"/> Estudo Transversal <input type="checkbox"/> Caso-controle <input type="checkbox"/> Estudo metodológico <input type="checkbox"/> Outros _____ <input type="checkbox"/> Não está claro	Nº total de participantes:
	Nº de participantes por grupo: - Intervenção: - Controle:

Parte 2 – Características da amostra		
Idade (media amostral):	Média de idade grupo intervenção:	Média de idade grupo controle:
Idade mínima (amostral):	Idade mínima grupo intervenção:	Idade mínima grupo controle:
Idade máxima (amostral):	Idade máxima grupo intervenção:	Idade máxima grupo controle:
Sexo (N) Masculino: Feminino:	Sexo grupo intervenção (N) Masculino: Feminino:	Sexo grupo controle (N) Masculino: Feminino:
Tipos de câncer: (amostral)	Tipos de câncer grupo intervenção:	Tipos de câncer grupo controle:
Estadiamento do câncer: (amostral)	Estadiamento do câncer grupo intervenção:	Estadiamento do câncer grupo controle:
Tratamento utilizado: () quimioterapia () radioterapia () imunoterapia () cirurgia Outro: Intensidade do tratamento: Fármacos utilizados	Média do tratamento utilizado grupo intervenção: Intensidade do tratamento:	Média do tratamento utilizado grupo controle: Intensidade do tratamento:

Parte 3 – Função pulmonar	
Método utilizado para avaliação da função pulmonar:	Variáveis analisadas:
Principais resultados grupo intervenção:	Principais resultados grupo controle:
Diferença estatística entre os grupos	Diferença entre o teste e reteste: Grupo intervenção: Grupo controle:
As conclusões são justificadas com base nos resultados?	
Quais as sugestões dos autores:	

Parte 4- Avaliação do rigor metodológico
Clareza na trajetória metodológica no texto (métodos empregado, sujeitos, participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados):
Identificação de limitações e vieses:

ANEXO A- Normas da Revista Paulista de Pediatria

Revista Paulista de **PEDIATRIA**

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

ESCOPO E POLÍTICA

MISSÃO E POLÍTICA EDITORIAL

A *Revista Paulista de Pediatria* é uma publicação trimestral da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Desde 1982, destina-se à publicação de artigos originais, de revisão e relatos de casos clínicos de investigação metodológica com abordagem na área da saúde e pesquisa de doenças dos recém-nascidos, lactantes, crianças e adolescentes. O objetivo é divulgar pesquisa de qualidade metodológica relacionada a temas que englobem a saúde da criança e do adolescente. Os artigos estão disponíveis na íntegra em português e inglês, em formato eletrônico e acesso aberto. Está indexada nas bases Pubmed Central, Medline, Scopus, Embase (Excerpta Medica Database), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Index Medicus Latino-Americano (IMLA) BR, Sumários de Revistas Brasileiras e Redalyc (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal Scientific Information System).

ACESSO ABERTO

Todo artigo revisado por pares, aprovado pelo corpo editorial desta revista, será publicado em acesso aberto, o que significa que o artigo estará disponível gratuitamente no mundo via Internet de maneira perpétua. Não há cobrança aos autores. Todos os artigos serão publicados sobre a seguinte licença: *Creative Commons Attribution 4.0 International* (CC-BY), que orienta sobre a reutilização do artigo.

PROCESSO DE REVISÃO

Cada artigo submetido é encaminhado ao editor-chefe, que verifica se o mesmo obedece aos padrões mínimos especificados nas normas de publicação e se está enquadrado nos objetivos da Revista. A seguir, o artigo é enviado a dois revisores, especialistas na área, cegos em relação à autoria do artigo a ser examinado, acompanhado de formulário específico para revisão. Uma vez feita esta revisão, os editores da Revista decidem se o artigo vai ser aceito sem modificações, se deve ser recusado ou se deve ser enviado aos autores para modificações e posterior reavaliação. Diante desta última opção, o artigo é reavaliado pelos editores para posterior decisão quanto à aceitação, recusa ou necessidade de novas modificações.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

- **Artigos originais:** incluem principalmente estudos epidemiológicos e clínicos, ou . Estudos experimentais podem ser aceitos, mas não são o foco principal da Revista.

- **Relatos de casos:** incluem artigos que relatam casos relatos de pacientes portadores de doenças raras ou intervenções pouco frequentes ou inovadoras.
- **Artigos de revisão:** análises críticas ou sistemáticas da literatura a respeito de um tema selecionado enviados, de forma espontânea, pelos autores.
- **Cartas ao editor:** refletem o ponto de vista do missivista a respeito de outros artigos publicados na Revista.
- **Editoriais:** encomendados pelos editores para discutir um tema ou algum artigo original controverso e/ou interessante e/ou de tema relevante, a ser publicado na Revista.

FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

NORMAS GERAIS

O artigo deverá ser digitado em formato A4 (210x297mm), com margem de 25 mm em todas as margens, espaço duplo em todas as seções. Empregar fonte Times New Roman tamanho 11, páginas numeradas no canto superior direito e processador de textos Microsoft Word®. Os manuscritos deverão conter, no máximo:

- Artigos originais: **3000 palavras** (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 30 referências.
- Revisões: **3500 palavras** (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 55 referências.
- Relatos de casos: **2000 palavras** (sem incluir: resumo, abstract, tabelas, gráficos, figuras e referências bibliográficas) e até 25 referências.
- Cartas ao editor: **400 palavras no máximo**. As cartas devem fazer referência a artigo publicado nos seis meses anteriores à publicação definitiva; até 3 autores e 5 referências; conter no máximo 1 figura ou uma tabela. As cartas estão sujeitas à editoração, sem consulta aos autores.

Observação:

Ensaio clínico só serão aceitos mediante apresentação de número de registro e base de cadastro, seguindo a normatização de ensaios clínicos da PORTARIA Nº 1.345, DE 2 DE JULHO DE 2008, Ministério da Saúde do Brasil. Acessível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1345_02_07_2008.html

Para registro, acessar: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>

- **Informação referente ao apoio às políticas para registro de ensaios clínicos:** Segundo resolução da ANVISA - RDC 36, de 27 de junho de 2012, que altera a RDC 39/2008, todos os estudos clínicos fases I, II, III e IV, devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>), um registro gerenciado pela Fundação Oswaldo Cruz de estudos clínicos em seres humanos, financiados de modo público ou privado, conduzidos no Brasil. O número de registro deve constar entre parênteses ao final do último resumo, antes da introdução do artigo (O número de registro do caso clínico é: -site). Para casos anteriores a Junho de 2012, serão aceitos comprovantes de outros registros primários da Internacional Clinical Trials Registration Platform (ICTRP/OMS). (<http://www.clinicaltrials.gov>).
- É obrigatório o envio de carta de submissão assinada por todos os autores. Nessa carta, os autores devem referir que o artigo é original, nunca foi publicado e não foi ou não será enviado a outra revista enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela *Revista Paulista de Pediatria*. Além disto, deve ser declarado na carta qual foi o papel de cada autor na elaboração do estudo e do artigo e que todos concordam com a versão enviada para a publicação. Deve também citar que não foram omitidas informações a respeito de financiamentos para a pesquisa ou de ligação com pessoas ou companhias que possam ter interesse nos dados abordados pelo artigo ou caso. Finalmente, deve conter a indicação de que os autores são responsáveis pelo conteúdo do manuscrito.
- Transferência de direitos autorais: ao submeter o manuscrito para o processo de avaliação da *Revista Paulista de Pediatria*, todos os autores devem assinar o formulário disponível no site de submissão, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a Associação de Pediatria de São Paulo passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.
- Todos os documentos obrigatórios estão disponíveis em: <http://www.rpped.com.br/documents-requireds>

ATENÇÃO

Deve ser feito o upload no sistema de cada um dos itens abaixo em separado:

1) Carta de submissão; 2) Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição; 3) Transferência de Direitos Autorais; 4) Página de rosto; 5) Documento principal com os resumos em português e inglês, palavras-chave e keywords, texto, referências bibliográficas,

tabelas, figuras e gráficos – Não colocar os nomes dos autores neste arquivo; 6) Arquivo suplementares quando pertinente.

- **Para artigos originais**, anexar uma cópia da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizada a pesquisa. A *Revista Paulista de Pediatria* adota a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que aprovou as “Novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (DOU 1996 Out 16; no201, seção 1:21082-21085). Somente serão aceitos os trabalhos elaborados de acordo com estas normas.
- **Para relato de casos** também é necessário enviar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e, se houver possibilidade de identificação do paciente, enviar cópia do consentimento do responsável para divulgação científica do caso clínico.
- **Para revisões de literatura**, cartas ao editor e editoriais, não há necessidade desta aprovação.

A *Revista Paulista de Pediatria* executa verificação de plágio.

NORMAS DETALHADAS

O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponível em <http://www.icmje.org/>). Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: resumo e palavras-chave em português; *abstract e key-words*; texto; agradecimentos e referências bibliográficas. As tabelas e figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos e colocadas ao final do texto. Cada tabela e/ou figura deve conter o título e as notas de rodapé.

PÁGINA DE ROSTO

Formatar com os seguintes itens:

- Título do artigo em português (evitar abreviaturas) no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo 60 caracteres incluindo espaços).
- Título do artigo em inglês, no máximo 20 palavras; seguido do título resumido (no máximo, 60 caracteres incluindo espaços).
- Nome COMPLETO de cada um dos autores, número do ORCID (essa informação é obrigatória – a falta da mesma impossibilitará a publicação do artigo), acompanhado do nome da instituição de vínculo empregatício ou acadêmico ao qual pertence (devendo ser apenas um), cidade, estado e país. Os nomes das instituições e programas deverão ser apresentados, preferencialmente, por extenso e na língua original da instituição; ou em inglês quando a escrita não é latina (Por exemplo: Grego, Mandarim, Japonês...).

- Autor correspondente: definir o autor correspondente e colocar endereço completo (endereço com CEP, telefone, fax e, **obrigatoriamente**, endereço eletrônico).
- Declaração de conflito de interesse: descrever qualquer ligação de qualquer um dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever “nada a declarar”.
- Fonte financiadora do projeto: descrever se o trabalho recebeu apoio financeiro, qual a fonte (por extenso), o país, e o número do processo. Não repetir o apoio nos agradecimentos.
- Número total de palavras: no **texto** (excluir resumo, abstract, agradecimento, referências, tabelas, gráficos e figuras), no **resumo** e no **abstract**. Colocar também o número total de tabelas, gráficos e figuras e o número de referências.

RESUMO E ABSTRACT

Cada um deve ter, no máximo, 250 palavras. Não usar abreviaturas. Eles devem ser estruturados de acordo com as seguintes orientações:

- **Resumo de artigo original:** deve conter as seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões (*Abstract: Objective, Methods, Results and Conclusions*).
- **Resumo de artigos de revisão:** deve conter as seções: Objetivo, Fontes de dados, Síntese dos dados e Conclusões (*Abstract: Objective, Data source, Data synthesis and Conclusions*).
- **Resumo de relato de casos:** deve conter as seções: Objetivo, Descrição do caso e Comentários (*Abstract: Objective, Case description and Comments*).

Para o *abstract*, é importante obedecer às regras gramaticais da língua inglesa. Deve ser feito por alguém fluente em inglês.

PALAVRAS-CHAVE E KEYWORDS

Fornecer, abaixo do resumo em português e inglês, 3 a 6 descritores, que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar exclusivamente descritores da lista de “Descritores em Ciências da Saúde” elaborada pela BIREME e disponível no site <http://decs.bvs.br/>. Esta lista mostra os termos correspondentes em português e inglês.

TEXTO

- Artigo original: dividido em Introdução (sucinta com 4 a 6 parágrafos, apenas para justificar o trabalho e contendo no final os objetivos); Método (especificar o delineamento do estudo, descrever a população estudada e os métodos de seleção, definir os procedimentos empregados, detalhar o método estatístico. É obrigatória a declaração da

aprovação dos procedimentos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição); **Resultados** (claros e objetivos - o autor não deve repetir as informações contidas em tabelas e gráficos no corpo do texto); **Discussão** (interpretar os resultados e comparar com os dados de literatura, enfatizando os aspectos importantes do estudo e suas implicações, bem como as suas limitações - finalizar esta seção com as conclusões pertinentes aos objetivos do estudo).

- **Artigos de revisão:** não obedecem a um esquema rígido de seções, mas sugere-se que tenham uma introdução para enfatizar a importância do tema, a revisão propriamente dita, seguida por comentários e, quando pertinente, por recomendações.
- **Relatos de casos:** divididos em Introdução (sucinta com 3 a 5 parágrafos, para ressaltar o que é conhecido da doença ou do procedimento em questão); Descrição do caso propriamente dito (não colocar dados que possam identificar o paciente) e Discussão (na qual é feita a comparação com outros casos da literatura e a perspectiva inovadora ou relevante do caso em questão).

TABELAS, GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

É permitido no máximo 4 tabelas por artigo e 2 ilustrações, entre figuras e gráficos. Devem ser submetidas no mesmo arquivo do artigo. Em caso de aprovação, serão solicitadas figuras e gráficos com melhor resolução.

Tabelas

Para evitar o uso de tabelas na horizontal, a *Revista Paulista de Pediatria* recomenda que os autores usem no máximo 100 caracteres em cada linha de tabela. No entanto, se a tabela tiver duas ou mais colunas, o autor deve retirar 5 caracteres por linha. Ex: Se tiver duas colunas, o autor deve usar no máximo 95, se tiver três, 90 e assim por diante. É permitido até 4 tabelas por artigo, sendo respeitado os limites de uma lauda para cada uma. As explicações devem estar no rodapé da tabela e não no título. Não usar qualquer espaço do lado do símbolo \pm . Digitar as tabelas no processador de textos Word, usando linhas e colunas - não separar colunas como marcas de tabulação. Não importar tabelas do Excel ou do Powerpoint.

Gráficos

Numerar os gráficos de acordo com a ordem de aparecimento no texto e colocar um título abaixo do mesmo. Os gráficos devem ter duas dimensões, em branco/preto (não usar cores) e feitos em PowerPoint. Mandar em arquivo ppt separado do texto: não importar os gráficos para o texto. A *Revista Paulista de Pediatria* não aceita gráficos digitalizados.

Figuras

As figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento do texto. As explicações devem constar na legenda (mandar legenda junto com o arquivo de texto do manuscrito, em página separada). Figuras reproduzidas de outras fontes devem indicar esta condição na legenda e devem ter a permissão por escrita da fonte para sua reprodução. **A obtenção da permissão para reprodução das imagens é de inteira responsabilidade do autor.** Para fotos de pacientes, estas não devem permitir a identificação do indivíduo - caso exista a possibilidade de identificação, é **obrigatória** carta de consentimento assinada pelo indivíduo fotografado ou de seu responsável, liberando a divulgação do material. Imagens geradas em computador devem ser anexadas nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi. A *Revista Paulista de Pediatria* não aceita figuras digitalizadas.

FINANCIAMENTO

Sempre antes da Declaração de Conflitos de Interesse. Em apoios da CAPES, CNPq e outras instituições devem conter o nome por extenso e o país. Não repetir o apoio nos agradecimentos. Se não houve, deixar: O estudo não recebeu financiamento.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Descrever qualquer ligação dos autores com empresas e companhias que possam ter qualquer interesse na divulgação do manuscrito submetido à publicação. Se não houver nenhum conflito de interesse, escrever: Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Essa declaração deverá constar na página de rosto, antes do financiamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecer de forma sucinta a pessoas ou instituições que contribuíram para o estudo, mas que não são autores. Os agradecimentos devem ser colocados no envio da segunda versão do artigo, para evitar conflitos de interesse com os revisores. Não repetir nos agradecimentos a instituição que apoiou o projeto financeiramente. Apenas destacar no apoio.

REFERÊNCIAS

- **No corpo do texto:** Devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto. As referências no corpo do texto devem ser identificadas por algarismos arábicos sobrescritos, sem parênteses e após a pontuação.

- **No final do texto (lista de referências):** Devem seguir o estilo preconizado no “*International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements*” e disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html, conforme os exemplos a seguir.

I. Artigos em Periódicos

Até 6 autores: listar todos os autores:

Jih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998. *Infect Dis.* 2000;182:1409-16.

Mais do que 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Grupos de pesquisa:

a. Sem autor definido:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40:679-86.

b. Com autor definido:

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2003;169:2257-61.

c. Sem autores:

No-referred authorship. 21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325:184.

Volume com suplemento:

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Artigo publicado eletronicamente, antes da versão impressa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood; Epub* 2002 Jul 5.

Artigos aceitos para a publicação ainda no prelo:

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* In press 2002.

Artigos em português:

Seguir o estilo acima.

2. Livros e Outras Monografias

Livros:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Obs: se for 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Capítulos de livros:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Obs: se for a 1ª edição, não é necessário citar a edição.

Conferência publicada em anais de Congressos:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Irlanda. p. 182-91.

Resumos publicados em anais de Congressos:

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Melo JL, Eckhert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA. p. 137-8.

Teses de mestrado ou doutorado:

Afiune JY. Avaliação ecocardiográfica evolutiva de recém-nascidos pré-termo, do nascimento até o termo [master's thesis]. São Paulo (SP): USP; 2000.

Aguiar CR. Influência dos níveis séricos de bilirrubina sobre a ocorrência e a evolução da sepse neonatal em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional menor que 36 semanas [PhD thesis]. São Paulo (SP): USP; 2007.

3. Outros materiais publicados

Artigos em jornais, boletins e outros meios de divulgação escrita:

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12. p.1.

Leis, portarias e recomendações:

Brazil - Ministério da Saúde. Recursos humanos e material mínimo para assistência ao RN na sala de parto. Portaria SAS/MS 96, 1994. Brazil - Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de saúde - área técnica de saúde da mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brazil - Presidência da República. Decreto nº 6.871, de 4 de junho de 2009, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamenta a Lei nº 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas. Brasília: Diário Oficial da União; 2009. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Decreto/D6871.htm Obs: se o material for disponível na internet, colocar Available from: <http://www...>

4. Material Eletrônico

Artigo de periódico eletrônico:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6) [cited 2002 Aug 12]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografia na internet ou livro eletrônico:

Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [homepage on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/web site:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Parte de uma homepage ou de um site:

American Medical Association [homepage on the Internet]. AMA Office of Group Practice Liaison [cited 2002 Aug 12]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Brazil - Ministério da Saúde - DATASUS [homepage on the Internet]. Informações de Saúde- Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos desde 1994 [cited 2007 Feb 10]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

Observação: Comunicações pessoais não devem ser citadas como referências.

SUBMISSÃO ONLINE

Para submeter o seu artigo, acesse: <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo>. Para acessar os documentos obrigatórios: <http://www.rpped.com.br/documents-required>.

A Revista Paulista de Pediatria não cobra taxas para avaliação e/ou publicação de artigos