

Giovanna Matos Neves

**A RADIOTERAPIA PEDIÁTRICA NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso entregue à
Escola Paulista de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo para obtenção do título
de Tecnólogo em Radiologia.

São Paulo

2021

Giovanna Matos Neves

**A RADIOTERAPIA PEDIÁTRICA NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso entregue à
Escola Paulista de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo para obtenção do título
de Tecnólogo em Radiologia.

Orientador:

Prof. Dr. Thiago Michel de Brito Farias

São Paulo

2021

Neves, Giovanna Matos

A radioterapia pediátrica no tratamento da leucemia mielóide aguda: uma revisão bibliográfica. / Giovanna Matos Neves – São Paulo, 2021.

ix, 38f

Trabalho de Produção Intelectual – Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Departamento de Diagnóstico por Imagem. Curso de Graduação em Tecnologia em Radiologia.

Título em inglês: Pediatric radiotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia: a literature review.

1. Radiotherapy 2. Pediatric Radiotherapy 3. Acute Myeloid Leukemia 4. Treatment Protocol

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Henrique Carrete Junior

Coordenador do Curso de Tecnologia em Radiologia:

Prof. Dr. Thiago Michel de Brito Farias

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e amigos por todo apoio e incentivo em todos os momentos da minha graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força e saúde em todos os anos de minha vida e especialmente em meus anos de graduação, por ter me permitido viver intensamente cada momento.

À minha família, por terem possibilitado que eu pudesse me dedicar exclusivamente aos estudos, por terem me apoiado e incentivado a entrar em uma universidade como a Unifesp e por estarem ao meu lado em todos os momentos de dificuldade, fraqueza, alegrias e conquistas.

Ao Professor Thiago por ter aceitado me orientar neste trabalho. Pelo apoio, incentivo e ensinamentos não somente como orientador, como em todos os anos da minha graduação.

Aos meus amigos Lethicia, Thyeres e Bruna pelo apoio que me deram durante a realização deste trabalho e em muitos momentos da graduação. Por me incentivarem e acreditarem no meu potencial. Por todas as palavras de apoio e pelo companheirismo em momentos que precisei.

Agradeço também aos outros colegas que tive oportunidade de conhecer durante o curso e que com certeza me ensinaram muito.

Aos professores com os quais tive a oportunidade de aprender durante meus anos de graduação e colaboraram com a pessoa que sou hoje e com a profissional que estou me tornando.

Aos professores Raquel Marques, Marcelo Freitas e Marcelo Mariano e a todos os colegas petianos por todo o conhecimento compartilhado durante minha participação no grupo PET - Tecnologias em Saúde.

Aos funcionários da Unifesp por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos funcionários do setor de diagnóstico por imagem do Hospital São Paulo, onde adquiri muito conhecimento durante os meus estágios.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para eu estar onde estou hoje, no âmbito pessoal e acadêmico.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar, mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A leucemia é uma das neoplasias mais frequentes em pacientes pediátricos, afetando as células sanguíneas do paciente. Entre os subtipos de leucemia podemos salientar a Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica com o objetivo de definir o papel da radioterapia pediátrica no tratamento da LMA, pois existe a preocupação em relação ao uso desta terapia em pacientes pediátricos devido o alto risco de toxicidade a seus efeitos adversos em pacientes com tecidos em desenvolvimento. Apesar do tratamento radioterápico ter se aperfeiçoado ao longo do tempo, sendo um procedimento cada vez mais seguro atualmente, nota-se que o protocolo usual na terapêutica para a LMA permanece sendo a quimioterapia.

Palavras-chave: Radioterapia. Radioterapia Pediátrica. Leucemia Mielóide Aguda. Protocolo de Tratamento.

ABSTRACT

Leukemia is one of the most common neoplasms in pediatric patients, affecting the patient's blood cells. Among the leukemia subtypes, we can highlight Acute Myeloid Leukemia (AML). This work consists of a bibliographic review with the objective of defining the role of pediatric radiotherapy in the treatment of AML, due to concerns about the use of this therapy in pediatric patients because of the high risk of toxicity and its adverse effects on patients. with developing tissues. Although radiotherapy treatment has improved over time, being an increasingly safer procedure nowadays, it is noted that the usual treatment protocol for AML remains chemotherapy.

Keywords: Radiotherapy. Pediatric Radiotherapy. Acute Myeloid Leukemia. Treatment Protocol.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Justificativa	3
3. Objetivos	4
3.1 Objetivo Geral	4
3.2 Objetivos Específicos	4
4. Referencial Teórico	5
4.1 História da Radioterapia	5
4.2 Conceitos Gerais de Radioterapia	6
4.3 Etiologia	9
4.4 Câncer em Pacientes Pediátricos	9
4.5 Leucemia	10
4.6 Leucemia Mielóide Aguda (LMA)	11
4.7 Radioterapia Pediátrica	11
4.8 Tratamentos para Leucemia Mielóide Aguda	12
4.9 Irradiação Corporal Total (ICT)	13
4.10 Irradiação de Meio-corpo (IMC)	13
4.11 Disseminação da Leucemia	14
5. Metodologia	15
5.1 Tipo de Pesquisa	15
5.2 Levantamento Bibliográfico	16
5.3 Coleta de Dados	16
6. Resultados e Discussão	18
6.1 Dados Estatísticos	18
6.2 Radioterapia e Leucemia Mielóide Aguda	20
6.3 Protocolos de Radioterapia	20
6.4 Radioproteção	21
7. Considerações Finais	23
8. Referências	24

1. INTRODUÇÃO

Após as grandes descobertas dos raios X em 1895 por Wilhelm Rontgen, a radioatividade por Becquerel, Pierre e Marie Curie Marie Curie ocorreram diversos avanços na medicina: desde a visualização do interior do corpo humano sem a necessidade de dissecações e até mesmo a utilização da radiação como uma forma de terapia de diversas doenças como por exemplo câncer. ⁽¹⁾

No Brasil, a radioterapia iniciou em 1901 com tratamentos de câncer de pele e o seu uso ao longo dos anos foi difundido em diversas especialidades produzindo um grande impacto no setor da medicina terapêutica. ⁽²⁾

Atualmente, a radioterapia é dividida em duas categorias: radioterapia externa (teleterapia) e a braquiterapia. A radioterapia externa consiste na irradiação do paciente por um feixe externo que incide em um determinado local ou volume, causando a morte das células cancerígenas. A braquiterapia consiste em introduzir fontes radioativas próximas ou dentro do tumor, com o mesmo objetivo da teleterapia. ⁽³⁾ Para ambas as formas de radioterapia, o tratamento pode ser considerado como neoadjuvante, curativo ou paliativo. ⁽⁴⁾

O câncer pode ser considerado uma questão de saúde global, por ser a segunda principal causa de morte em números anuais. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 7,6 milhões de pessoas morrem por ano por conta da doença e caso não haja mudanças nas medidas estratégicas para evitar ou tratar a doença, estima-se que até o ano de 2025 haverá 6 milhões de mortes prematuras por ano. ⁽⁵⁾

Ao considerarmos os números por faixa etária e observarmos os pacientes pediátricos com diagnóstico de neoplasias, a leucemia é o tipo de câncer que mais prevalece em crianças e adolescentes. ⁽⁶⁾

A leucemia pode ser dividida em alguns subtipos, um deles é a leucemia mieloide aguda, responsável por 20% das leucemias em crianças e jovens, ela atinge as células mieloides, causando complicações hematológicas e comprometimento da medula óssea. ⁽⁷⁾ O tratamento geralmente preconizado consiste em quimioterapia, porém em alguns casos é necessário o uso da radioterapia, por exemplo como condicionamento para o transplante de células tronco.⁽⁸⁾ Nos pacientes pediátricos o uso da radioterapia é limitado devido o risco elevado de toxicidade durante o tratamento causando efeitos

adversos que podem prejudicar estes pacientes durante o tratamento ou mesmo anos após. ⁽⁹⁾

A toxicidade da radioterapia pode causar desde efeitos adversos agudos ou induzir o desenvolvimento de neoplasias secundárias em casos mais graves. Desta forma, é necessário um cuidado maior com a irradiação dos tecidos adjacentes ao tecido tumoral e com a dose prescrita durante o tratamento, assegurando assim que não irá ocorrer irradiação desnecessária em tecido sadio. ⁽¹⁰⁾

Para minimizar os efeitos descritos anteriormente, a radioterapia foi sendo aprimorada tanto em técnicas como em aparelhos. Atualmente as técnicas mais utilizadas são as de Terapia Conformacional Tridimensional com Fótons e a Radioterapia de Intensidade Modulada baseada em fótons (IMRT), que possibilitaram uma redução da dose nos pacientes e conseqüentemente uma diminuição no risco de toxicidade e nos efeitos adversos. ⁽⁹⁾

2. JUSTIFICATIVA

O uso de radiação em pacientes pediátricos deve ser discutido com cuidado, a escolha de tratamentos que fazem uso de radiação é muito importante e leva em consideração particularidades para cada paciente, pois estes pacientes em geral são mais radiosensíveis do que pacientes adultos.

Considerando a incidência de casos em pacientes pediátricos observa-se que a leucemia é o principal tipo de câncer que os acometem, sendo que o subtipo leucemia mielóide aguda é responsável por 20% dos casos de leucemia, de forma que é importante a realização de estudos e discussão sobre as terapias aplicadas a esta doença. A terapia aplicada que além de ter como objetivo a cura da doença, também deve garantir aos pacientes uma sobrevivência de qualidade, sem sequelas da doença e/ou tratamento utilizado.

Desta forma, este trabalho procura realizar um panorama atual da utilização da radioterapia em pacientes portadores de leucemia mielóide aguda do ponto de vista de revisão bibliográfica.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é definir o papel da radioterapia pediátrica no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda.

3.2. Objetivos específicos:

- Compreender o papel da radioterapia em tratamentos pediátricos.
- Realizar uma revisão bibliográfica sobre radioterapia pediátrica e Leucemia Mielóide Aguda em bases de pesquisa científica.
- Identificar a literatura relacionada à inserção da radioterapia em tratamentos de leucemia mielóide aguda.
- Correlacionar a radioterapia com os tratamentos de leucemia mielóide aguda

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. História da Radioterapia:

Pode-se dizer que os estudos que levaram a criação de tratamentos com a utilização de radiação tiveram início em 1895, concomitantemente com a descoberta dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), físico alemão que estava em seu laboratório estudando fenômenos de luminescência. ⁽¹¹⁾

A descoberta dos raios X para a medicina foi revolucionária, pois permitiu a visualização interna do corpo humano, até antes somente obtida em cirurgias, facilitando assim o diagnóstico e tratamento de diversas doenças. A primeira radiografia realizada, foi a da mão de esquerda de Anna Bertha Röntgen, esposa de Wilhelm Röntgen, ele utilizou filme fotográfico e incidiu radiação por 15 minutos na mão, após revelar o filme tinha-se a imagem dos ossos da mão de Anna. ⁽¹²⁾

Inspirados por Roentgen e interessados com a descoberta dos raios X, outros cientistas como Antoine Henri Becquerel, também realizaram diversos experimentos com materiais fosforescentes e fluorescentes, na busca por outros materiais emissores de raios X. Um dos trabalhos muito citado de Becquerel é o com Urânio, que explicou a origem da radiação. Posteriormente à descoberta de Becquerel, o casal Marie e Pierre Curie deram continuidade aos estudos e experimentos, por fim descobriram outros elementos que também possuíam propriedades radioativas semelhantes a do ⁹²U e assim os raios de Becquerel passaram a se chamar de Radioatividade natural. Becquerel, Pierre e Marie Curie ganharam o prêmio Nobel de Física em 1903. ^(13,1)

A aplicabilidade da radiação em tratamentos de tumores malignos foi um grande avanço na Medicina do século XIX, pois até então possuíam poucas alternativas de tratamento para pacientes, e mesmo com grandes reações e ou complicações causadas principalmente pela falta de conhecimento, essas descobertas foram de grande valia para que pudéssemos dar continuidade aos estudos e pesquisas e hoje possuir tamanhas tecnologias e inovações de tratamentos na área oncológica, que ainda hoje continua em constante desenvolvimento. ⁽¹⁴⁾

A radioterapia no Brasil iniciou em 1901, no estado do Rio Grande do Sul, quando o médico Dr. Becker Pinto foi pioneiro no país, realizando o tratamento de um tumor de pele com o uso de um aparelho de raio-X. Deste momento em diante até os

dias atuais a radioterapia foi sofrendo modificações quanto aos tipos de tratamento e tecnologias que diminuíssem os efeitos colaterais. ⁽²⁾

4.2. Conceitos Gerais de Radioterapia:

Quando falamos em tratamentos oncológicos, um dos principais é a Radioterapia. Atualmente, estima-se que somente nos Estados Unidos esta técnica seja utilizada anualmente em 470.000 pacientes. ⁽¹⁵⁾

Este tratamento consiste na irradiação das células tumorais com radiações ionizantes para a destruição de um tumor e/ou impedir que ele cresça. O tratamento é considerado indolor, não invasivo e em geral, produz resultados positivos para a patologia desde o alívio dos sintomas até mesmo a erradicação ou a cura da doença. ⁽³⁾

O objetivo da radioterapia é irradiar os tumores com radiação ionizantes, produzindo assim a morte celular das células cancerígenas. Como os tumores em geral são localizados em proximidades de tecidos saudáveis, a localização de alguns tumores inviabiliza a irradiação de exclusivamente de células cancerígenas, podendo também produzir a irradiação de tecidos saudáveis e conseqüentemente causando a morte de suas células. Este efeito de irradiação de tecidos saudáveis deve ser sempre evitado, pois poderá levar a efeitos colaterais indesejáveis, causando assim a toxicidade. ⁽¹⁰⁾

Os efeitos de toxicidade da radioterapia nos pacientes podem ser de curto prazo (agudos) ou tardios. Os efeitos de curto prazo mais comuns incluem fadiga leve a moderada, toxicidade cutânea e lesão da mucosa (mucosite), esses efeitos podem aparecer durante o tratamento ou em um período de até 3 meses. Os efeitos tardios são considerados mais graves e podem interferir na qualidade de vida do paciente, são eles lesões gastrointestinais agudas, problemas cardíacos, disfunção cognitiva e reprodutiva, deformidade e deficiências no crescimento ósseo, queda de cabelo e tumores secundários, estes efeitos levam um período de tempo maior para ocorrer, podendo passar anos após a terapia. ⁽¹⁰⁾

A toxicidade da radioterapia apesar de um problema extremamente sério vem sendo evitada com a evolução das técnicas de radioterapia e evolução dos equipamentos, permitindo que seja cada vez mais precisa a irradiação dos tumores com a menor dose possível, preservando os tecidos saudáveis e diminuindo os efeitos adversos. ⁽¹⁰⁾

A escolha pelo tratamento com radioterapia externa ou braquiterapia dependerá das condições do paciente, do tipo e estadiamento do tumor e a sua localização, sendo do médico oncologista a responsabilidade pela escolha do tratamento adequado.

A radioterapia externa considera feixes provenientes de aparelhos ou fontes externas ao paciente que incidirá a radiação no local demarcado pelo médico para atingir a região tumoral. Neste tratamento, o paciente é posicionado em um aparelho, sendo que sua posição é pré-determinada anteriormente no planejamento do tratamento. ⁽³⁾

A braquiterapia é um tratamento oncológico que utiliza fontes radioativas inseridas diretamente no tumor ou próximo a ele. Estas fontes podem ser inseridas como agulhas, sementes e tubos. O principal diferencial da braquiterapia é a possibilidade da diminuição da dose, principalmente em pequenos volumes tumorais. ⁽⁹⁾ Nos tratamentos são utilizados diversos protocolos que podem ser direcionados tanto como recurso terapêutico que busca a cura total da patologia do paciente, como a forma paliativa, que objetiva o alívio dos sintomas causados pela doença e que irá garantir uma qualidade de vida melhor aos pacientes que possuem patologias em estágios mais avançados e sem prognóstico de cura. ⁽¹⁶⁾

Para o início de um tratamento de radioterapia faz-se necessário a realização de um planejamento do tratamento de acordo com o histórico clínico do paciente e tipo de tumor que ele possui. O planejamento é realizado obrigatoriamente por uma equipe multiprofissional, composta por médicos radioterapeutas, equipe de enfermagem, físico médico, técnicos e/ou tecnólogos em radiologia. ⁽¹⁷⁾

O paciente oncológico ao ser recebido em uma unidade de tratamento radioterápico primeiramente irá passar por atendimento com um médico, que irá definir o tratamento a ser seguido. Após o tratamento ser definido e após análises de exames de imagens, serão confeccionados acessórios de imobilização exclusivos para este paciente. ⁽¹⁷⁾

Entre os exames de imagens, realizados durante o planejamento, podemos citar como por exemplo a Tomografia Computadorizada. Podem ser utilizadas imagens complementares de Ressonância Magnética e/ou Tomografia por emissão de pósitron 18F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET). As análises destas imagens são relevantes na definição da região tumoral e na simulação da radioterapia, permitindo assim tratamentos com regiões bem delimitadas durante a incidência da radiação no corpo do paciente durante o tratamento. ⁽¹⁵⁾

A delimitação do volume tumoral também chamada de delineamento de alvo fornece a localização precisa do tumor e também diminui as chances de irradiação de tecidos normais, assim preservando-os. ⁽¹⁵⁾

A equipe multiprofissional envolvida em um setor de radioterapia em geral envolve um profissional de física médica, que irá planejar e calcular a dose que o paciente receberá durante cada sessão de seu tratamento. A dose total sempre será prescrita pelo médico radioterapeuta. O Técnico/Tecnólogo em Radioterapia será o responsável por realizar a aquisição das imagens na simulação, pelo controle do aparelho de radioterapia durante o tratamento, pelo posicionamento do paciente e pela verificação da dose, para que o paciente receba o que foi prescrito pelo médico. Se necessário fará a confecção de blocos de proteção para os pacientes, que são confeccionados normalmente de chumbo e servem para proteger determinadas regiões que não podem ser irradiadas. Após todas essas etapas o paciente começará a radioterapia, que será decidido a quantidade de dias de tratamento pelo médico radioterapeuta. ^(17,13)

Com o passar dos anos, os equipamentos e técnicas de radioterapia passaram por diversas mudanças e aprimoramentos que foram essenciais para se ter uma dose de radiação mais precisa no tumor, diminuindo a dose total de radiação nos pacientes e preservando tecidos normais. Entre os aprimoramentos de técnicas podemos citar a Terapia Conformacional Tridimensional e a Radioterapia de Intensidade Modulada, ambas com utilização de fótons. ⁽⁹⁾

O tratamento de radioterapia mais encontrado hoje em dia é a Terapia Conformacional Tridimensional com Fótons e a Radioterapia de Intensidade Modulada baseada em fótons (IMRT).

Com o desenvolvimento das técnicas, aceleradores e software surgiu a radioterapia tridimensional e o IMRT, permitindo planejar o tratamento com a visualização do volume real do tumor. Além da melhoria no planejamento, um grande destaque se dá para uma maior proteção dos tecidos saudáveis ao redor do volume tumoral. ⁽⁹⁾

Atualmente, com o auxílio de aparelhos de raio X, tomografia computadorizada e ressonância magnética, que permite a simulação para um planejamento adequado, podem ser realizados tratamentos com a técnica de radioterapia guiada por imagem (IGRT). A IGRT que consiste em realizar aquisições de imagens periodicamente no plano de radiação original para uma melhor precisão do tratamento. Antes desta técnica

utilizava-se a radioterapia bidimensional com simulações com raio-X para se obter essas imagens, que permitiam analisar e se planejar apenas pela parte óssea. ^(9, 18)

A mais recente evolução da radioterapia é a terapia de prótons que utiliza partículas carregadas (prótons) ao invés de ondas eletromagnéticas de alta energia que permite uma dose maior e precisa nos tumores, principalmente os que estão em uma região de tecido sensível. ⁽⁹⁾

4.3. Etiologia:

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) estima-se que até 2030, devido ao envelhecimento da população e exposição a fatores de risco, o número de pessoas portadores da doença aumente em 32%, sendo que é esperado 5 milhões de pessoas por ano com câncer nos países das Américas. ⁽¹⁹⁾

Segundo a OPAS e o Instituto do Câncer no Brasil, dentre os fatores de riscos internos (fisiológicos) e/ou externos (meio ambiente), de 80 a 90% dos casos estão relacionados a fatores externos. ⁽²⁰⁾ Para a OPAS a maior parte dos casos estão relacionados ao tabagismo, obesidade, má alimentação, sedentarismo, alcoolismo, infecção pelo vírus do HPV, por hepatites e outras infecções carcinogênicas, radiação ionizante e não ionizante, poluição do ar urbano e fumaça interna advinda do uso doméstico de combustíveis sólidos. ⁽²¹⁾

De acordo com a publicação *“Estimativas de incidência: Incidência de Câncer no Brasil”* volume dedicado ao triênio 2020-22 disponibilizado pelo INCA, o Brasil terá 625 mil novos casos de câncer em 2020-2022, sendo a maior ocorrência a do câncer de pele não melanoma (177 mil novos casos), em seguida o câncer de próstata e de mama (66 mil novos casos cada), o de cólon e reto (41 mil novos casos), pulmão (30 mil novos casos) e estômago (21 mil novos casos). ⁽⁶⁾

4.4. Câncer em pacientes pediátricos:

Quando consideramos a faixa etária de paciente, o câncer infantojuvenil irá ser definido como o câncer que atinge crianças e jovens entre 0-19 anos e estão relacionados com fatores internos, principalmente de origem embrionária, sendo as

principais alterações nas células sanguíneas e tecidos de sustentação (tecido conjuntivo, adiposo, cartilaginoso e ósseo).

Os principais tipos de cânceres que atingem as crianças e jovens são a leucemia (28%), o câncer de sistema nervoso central (26%) e os linfomas (8%). Segundo INCA, entre 2020-2022 o número de novos casos por ano será de 4.310 para o sexo masculino e de 4.150 para o sexo feminino, configurando assim um risco estimado de 137,87 casos novos/milhão no sexo masculino e de 139,04 casos novos/milhão para o sexo feminino. ⁽⁶⁾

4.5. Leucemia:

A Leucemia é uma doença que possui como principal característica o distúrbio das células sanguíneas e a medula óssea. A medula óssea é responsável pela formação das células sanguíneas, sendo que em pessoas com leucemia, há uma mutação nessas células que acabam se multiplicando descontroladamente e posteriormente produzindo a morte celular. Em pacientes portadores de leucemia, o número de células sanguíneas cancerosas é relativamente maior do que o de células normais. ⁽²²⁾ Apesar de ser uma doença frequente em adultos acima dos 55 anos, é também o câncer mais comum nas crianças menores de 15 anos. ⁽⁶⁾

Segundo o INCA existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo que as quatro mais comuns são a leucemia mieloide aguda (LMA) que afeta as células mielóides e seu desenvolvimento é mais lento, a leucemia mieloide crônica (LMC) que também afeta as células mielóides porém seu desenvolvimento é mais acelerado, a leucemia linfóide aguda (LLA) e a leucemia linfóide crônica (LCC), ambas afetam as células linfóides, sendo que a forma aguda se agrava mais rápido e a forma crônica é mais lenta. As LLC e a LMC normalmente afetam adultos, enquanto a LLA é o principal tipo de leucemia em crianças e a LMA ocorre com frequência parecida entre adultos e crianças, sendo que o aumento da idade pode ser um fator de risco. ⁽²²⁾

No Brasil espera-se para os anos de 2020-2022, 5.920 novos casos/ano em homens, com risco estimado de 5,67 a cada 100 mil homens e 4.890 casos/ano em mulheres com o risco estimado de 4,56 a cada 100 mil mulheres. ⁽⁶⁾

Em 2017, a Assembleia Mundial da Saúde realizou a aprovação de uma resolução sobre câncer, a resolução tinha propostas para controle e prevenção da doença tinha como objetivo diminuir a mortalidade prematura por câncer. A aprovação da resolução

visa fazer com que os governos e a Organização Mundial de Saúde (OMS) se organizem para que possam atingir os objetivos propostos no Plano de Ação Global e na Agenda 2030 da ONU, para se alcançar o Desenvolvimento Sustentável. ⁽²³⁾

4.6. Leucemia Mielóide Aguda (LMA):

A leucemia mieloide aguda (LMA) apesar de ser considerada um tipo de câncer raro por se tratar de apenas 1% de todos os cânceres, é uma das leucemias mais comuns em adultos, sendo o sexo masculino o mais acometido. Segundo uma estimativa pelo *The American Cancer Society* em 2020 houveram em torno de 19.940 novos casos de LMA e cerca de 11.180 mortes causadas pela doença. ⁽²⁴⁾

O diagnóstico da doença se dá por meio da análise sanguínea do paciente, sendo característico dos portadores a presença de 20% ou mais de blastos na medula óssea ou no sangue periférico e/ou a presença de alterações genéticas. ⁽²⁵⁾ Alguns pacientes com LMA são portadores de algumas alterações cromossômicas do tipo translocação, deleção, inversão e adição ou duplicação. Na translocação a quebra do cromossomo com o ligamento em outro pode transformar alguns genes em oncogenes ou causar o desligamento de genes importantes para o amadurecimento de células sanguíneas. Na deleção há uma possível perda de um gene supressor de tumor. Na inversão, o cromossomo pode perder genes prejudicando a célula em suas funções. Na adição ou duplicação, há a formação de muitas cópias de um determinado gene, que pode ser um oncogene. ⁽²⁶⁾

É comum o relato pelos pacientes de cansaço e dispnéia sob esforço, palidez, sinais de sangramento como manchas na pele, sangramento nas mucosas, febre, infecções e dores ósseas. ⁽²⁷⁾

4.7. Radioterapia Pediátrica

A radioterapia é realizada em crianças desde a década de 1930, hoje sendo utilizado principalmente para neuroblastoma infantil, linfoma, tumores cerebrais e sarcoma de tecidos moles e ósseos. Há uma preocupação em relação ao público infante juvenil quanto à toxicidade do tratamento, pois estes pacientes estão com tecidos em formação, se tornando muito sensíveis a radiação e seus efeitos adversos, sendo que

quanto mais jovens maior o risco de desenvolver efeitos tardios, como por exemplo uma neoplasia maligna secundária. ⁽⁹⁾

O câncer do Sistema Nervoso Central (SNC) é um dos mais comuns em pacientes pediátricos e o seu tratamento geralmente é por meio da radioterapia, porém é um local que demonstra ter tendência ao desenvolvimento de efeitos tardios. Alguns pacientes após a radioterapia podem desenvolver tumores cerebrais secundários, disfunção cognitiva e disfunção endócrina. Estima-se que 10% desses pacientes precisaram de alguma assistência ao decorrer de sua vida por conta dos efeitos tardios. ⁽¹⁰⁾

As melhorias nos tratamentos radioterápicos, nos protocolos, técnicas e aparelhos possibilitaram uma diminuição na mortalidade infantil causada pelo câncer, sendo hoje uma preocupação manter estes pacientes com uma qualidade de vida boa, com o mínimo de efeitos possíveis, já que mais de 90% dessas crianças que sobrevivem apresentam condições crônicas de saúde na fase adulta decorrente dos tratamento oncológico, sendo muito comum vir a óbito por causa dos tumores secundários que aparecem posteriormente. ⁽¹⁰⁾

A evolução da radioterapia teve um grande impacto nos tratamentos desses pacientes pediátricos, permitindo um aumento da sobrevida com uma qualidade de vida boa. Uma radioterapia de qualidade permite uma técnica uniforme, tornando possível que o tratamento não afete a qualidade de vida dos pacientes e tenha uma redução dos efeitos adversos tardios. ⁽²⁸⁾ A terapia de feixe de prótons tem sido muito estudada e mostra-se uma boa alternativa para diminuir estas questões pela possibilidade da redução de dose sendo incidida em um volume menor do paciente. ⁽¹⁰⁾

4.8. Tratamentos para Leucemia Mielóide Aguda:

Atualmente o protocolo utilizado no tratamento da LMA, é a realização de quimioterapia ⁽⁸⁾, que consiste na administração de medicamentos quimioterápicos, que podem ser via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial ou de uso tópico. O medicamento quando administrado entra na corrente sanguínea e é carregado pelo corpo todo com a função de destruir as células cancerígenas. Esta modalidade de tratamento normalmente possui alguns efeitos colaterais nos pacientes como a queda de cabelo e/ou pelos corporais, a baixa da imunidade, náuseas e vômitos, diarreia, fraqueza, tontura, perda ou ganho de peso e feridas na boca. ⁽²⁹⁾

O subtipo LMA corresponde a 20% das leucemias em pacientes pediátricos. ⁽⁷⁾ Para o tratamento em pacientes pediátricos o protocolo de quimioterapia normalmente utilizado é realizado em 2 ciclos, no primeiro é realizada uma quimioterapia de indução, no segundo de consolidação. O primeiro ciclo tem o foco de induzir a remissão, espera-se que nesta etapa as células leucêmicas sejam destruídas, o ciclo é repetido até ser alcançado este objetivo. Os quimioterápicos normalmente utilizados são a daunorrubicina e a citarabina. ⁽⁸⁾

Na etapa de consolidação o foco é destruir células leucêmicas que possam ter continuado no paciente após os ciclos de indução, são realizadas altas doses dos quimioterápicos. Caso o paciente possua prognóstico ruim é indicado também o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). ⁽⁸⁾

4.9 Irradiação corporal total

A irradiação corporal total (ICT) é um protocolo de radioterapia, utilizado como um pré-tratamento ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), em pacientes portadores de leucemia. Para Salvajoli *et al* (2013), a ICT possibilita a radiação interagir em locais considerados como essenciais para as células cancerígenas. Em geral, os medicamentos não conseguem acessar e interagir com estes locais. Podemos salientar outras vantagens como não possuir resistência cruzada com medicamentos antineoplásicos, permitir o tratamento do corpo inteiro de forma uniforme e/ou tratar áreas de risco, reforçando a dose. A utilização da ICT como condição para o TCTH é devido a radiação ser imunossupressora e/ou mieloablativa. No entanto, para que o risco de toxicidade seja o menor possível é utilizado o protocolo de fracionamento de dose, que permite assim o aumento da sobrevida global (SG). ⁽³⁰⁾

4.10 Irradiação de meio-corpo

A radioterapia é utilizada também nos casos de neoplasias disseminadas ou metástases espalhadas com a irradiação de meio corpo (IMC), como por exemplo a metástase óssea, que causa muita dor no paciente. Nestes casos, radioterapia de forma paliativa é utilizada com o objetivo de aliviar os sintomas. A IMC permite o uso de doses efetivas nas lesões em um curto período de tempo, de forma segura em tratamentos paliativos. ⁽³⁰⁾

4.11 Disseminação da Leucemia

A leucemia por se tratar de uma neoplasia hematológica pode evoluir para casos clínicos de disseminação em outros órgãos. Os principais sintomas são nódulos ou manchas na pele, dores na gengiva, edema e hemorragia. No caso de disseminação para o cérebro e medula espinhal o paciente poderá apresentar sintomas como dor de cabeça, fraqueza, convulsões, vômitos, alteração no equilíbrio, dormência na face e visão distorcida. A disseminação para outros órgãos como olhos, rins, testículos e linfonodos é raramente encontrada. ⁽³¹⁾ Quando ocorre a disseminação, a radioterapia é utilizada como uma estratégia terapêutica. ⁽³²⁾

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de pesquisa

Uma pesquisa pode ser definida como um conjunto de atividades que tem como objetivo a construção do conhecimento através de uma questão que deve ser respondida, assim é voltada para solução de problemas, permitindo obter uma visão da realidade do tema abordado e contribuindo na tomada de decisões que possibilitem aprimoramentos em prol da pesquisa. ⁽³³⁾

Podemos considerar que a pesquisa científica é muito relevante para os assuntos com conhecimentos e resultados insuficientes. As práticas de pesquisas transformam e capacitam o através do raciocínio lógico e do aprimoramento da capacidade crítica e de análise do pesquisador. ⁽³⁴⁾

Para o desenvolvimento de uma pesquisa deve-se primeiro classificá-la quanto à sua natureza, abordagem, objetivos e também quanto ao seu delineamento ou procedimentos a serem adotados.

Ao categorizarmos uma pesquisa quanto à natureza podemos dizer que ela pode uma pesquisa teórica ou pesquisa pura, em que não ocorre nenhum tipo de preocupação com sua aplicação ou consequência, ou podemos realizar uma pesquisa aplicada que necessita obter ao final uma aplicação prática.

Em relação à abordagem, a pesquisa pode ser classificada em quantitativa, qualitativa e quanti-qualitativa. ⁽³⁵⁾ Enquanto a pesquisa quantitativa consiste em manipulações estatísticas para a elaboração de seus dados, com foco na comparação de resultados, a pesquisa qualitativa irá ser baseada na observação, utilizando a experiência dos participantes, com seus relatos e discussões para se ter um trabalho de caráter mais subjetivo. ⁽³⁶⁾

Podemos também classificar uma pesquisa como sendo do tipo quanti-qualitativa. Esta pesquisa pode ser realizada através de uma abordagem qualitativa que procura trabalhar com dados estatísticos para representar em números uma realidade.

Uma pesquisa necessita obrigatoriamente de objetivos e podemos classificá-la também em relação a este item. A pesquisa pode ser classificada como exploratória, na qual corresponde a uma pesquisa de um tema pouco abordado ou então bem explorado, mas busca trazer uma perspectiva diferente sobre ele e ocorre por meio de levantamentos bibliográficos e/ou experiências. A descritiva objetiva apresentar

características de um determinado grupo ou população de um objeto de estudo e a explicativa busca detectar razões ou fatores que contribuem para a ocorrência dos fenômenos.

Com relação ao delineamento, a pesquisa pode ser dividida em pesquisa bibliográfica e pesquisa de campo, sendo que a principal diferença entre elas que a bibliográfica parte de estudos já publicados e a de campo irá utilizar experimentos científicos que possibilitam a interação entre um pesquisador e o pesquisado através da observação e construindo então hipóteses e conclusões. ⁽³⁵⁾

Para o presente estudo será utilizada uma pesquisa do tipo de revisão de bibliografias divulgadas e publicadas em plataformas *online* de pesquisa. O objetivo de uma revisão bibliográfica é identificar o que já se sabe sobre a temática escolhida, documentar o desenvolvimento da pesquisa nesta área e sintetizar o conhecimento disponível acerca do tema. ⁽³⁷⁾

5.2. Levantamento bibliográfico

Para dar início a coleta de dados, foi realizada uma pesquisa e análise de trabalhos científicos já publicados em bases de dados, livros e/ou revistas científicas referentes ao tema.

5.3. Coleta de Dados

Para selecionar e categorizar artigos sobre a temática, foi realizada uma pesquisa na base de dados “*Pubmed*”, que foi escolhida pela vasta quantidade de materiais de literatura médica de forma *online* e gratuita.

Inicialmente foi realizada uma busca e filtragem dos artigos publicados ,foram realizadas cinco pesquisas sequenciais com descritores diversos, sendo estes direcionados a proposta do estudo. O descritor utilizado na primeira pesquisa foi “*Radiotherapy*”, na segunda foi “*Pediatric Radiotherapy*”, na terceira “*Pediatric Radiotherapy, Leukemia*”, na quarta foram “*Pediatric Radiotherapy, Acute Myeloid Leukemia*” e na quinta foram “*Pediatric Radiotherapy, Acute Myeloid Leukemia, Treatment Protocol*”. Os artigos apresentados na última busca foram escolhidos para verificar o conteúdo e analisar se as informações serão pertinentes à pesquisa. Os critérios de inclusão de artigos para este estudo foram: 1) artigos que incluíssem as

palavras chaves; 2) artigos publicados no período de até 5 anos (entre 2015 e 2020); 3) artigos em língua inglesa, por haver maior circulação e divulgação.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Dados estatísticos:

Segundo o INCA, para o triênio 2020-2022 existe uma previsão de novos casos de leucemia sendo 5.920 novos casos em homens e 4.890 novos casos em mulheres e a estimativa de câncer infantojuvenil é de aproximadamente 4.150 novos casos para o sexo feminino e 4.310 para o sexo masculino. ⁽³⁸⁾

Sendo a Leucemia o principal tipo de câncer infantil, é necessário maiores estudos para que se tenha protocolos de tratamento cada vez mais direcionados e corretos, diminuindo assim possíveis toxicidades e efeitos adversos, proporcionando anos de sobrevida com qualidade. Pode-se observar nas tabelas 01 e 02 os dados de mortalidade por Leucemia e Leucemia Mieloide respectivamente no ano de 2019 segundo o *Atlas On-line de Mortalidade* disponibilizado pelo INCA.

Tabela 01 - Mortalidade proporcional não ajustada por Leucemia, homens e mulheres, Brasil, no ano de 2019. – Atlas On-line de Mortalidade, 1996-2014 INCA

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2019	1.349.802	7.370	0,55

Tabela 02 - Mortalidade proporcional não ajustada por Leucemia Mielóide, homens e mulheres, Brasil, no ano de 2019. – Atlas On-line de Mortalidade, 1996-2014 INCA

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2019	1.349.802	3.521	0,26

Nota-se, que a previsão pode ser relevante para que possa ser associada com o número de artigos e ou referências que deverão ser analisados.

A tabela 03 apresenta os resultados obtidos com os descritores utilizados nas cinco pesquisas realizadas no *Pubmed*. A busca selecionada com os descritores

“*Pediatric Radiotherapy, Acute Myeloid Leukemia, Treatment Protocol*” resultou em 11 artigos encontrados. Foi realizada uma primeira leitura inspeccional dos 11 artigos encontrados na busca, que foram analisados segundo os critérios de inclusão já citados, tendo como característica de exclusão os artigos que não abordassem o público de interesse (pacientes pediátricos, portadores de Leucemia Mielóide Aguda).

Tabela 03 - Coleta de artigos

Descritores	Resultados
Radiotherapy	73.507 artigos
Pediatric Radiotherapy	3.337 artigos
Pediatric Radiotherapy, Leukemia	237 artigos
Pediatric Radiotherapy, Acute Myeloid Leukemia	41 artigos
Pediatric Radiotherapy, Acute Myeloid Leukemia, Treatment Protocol	11 artigos

Podemos observar que revisão da bibliografia disponível na base de dados *Pubmed* sobre o uso de radioterapia em pacientes pediátricos portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) demonstrou que há poucos artigos e/ou estudos disponíveis sobre a temática, sendo encontrados apenas 7 artigos que a abordassem e estivessem de acordo com os critérios de inclusão.

Nos trabalhos selecionados para a pesquisa verificou-se que foram abordados protocolos de tratamento para pacientes pediátricos com LMA, no entanto a quimioterapia é citada como principal protocolo de tratamento juntamente com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) na maior parte dos estudos.

6.2. Radioterapia e Leucemia Mieloide Aguda

A radioterapia é abordada em diversos estudos, autores como Lucchini, Giovanna *et al.* (2017) ⁽³⁹⁾ e Hochberg, Jessica *et al.* (2019) ⁽⁴⁰⁾ mencionam a radioterapia como uma forma de condicionamento em combinação com quimioterápicos para se receber o transplante de células-tronco para o tratamento da LMA, porém suas considerações divergem em relação ao uso da radioterapia. No entanto, Lucchini, Giovanna *et al.* (2017) ⁽³⁹⁾ não considera esta forma de condicionamento a mais segura pelos efeitos da toxicidade e efeitos tardios enquanto o estudo de Hochberg, Jessica *et al.* (2019) ⁽⁴⁰⁾ considera esta combinação de TBI com quimioterápicos específicos parece ser uma forma segura e eficaz de condicionamento, porém concorda que é necessário maiores estudos que possam avaliar a eficácia deste protocolo em relação a outros métodos de condicionamento.

Autores como Lucchini, Giovanna *et al.* (2017) ⁽³⁹⁾ preconizam a cautela em relação à radioterapia devido aos efeitos tardios. Para Felix, Arthur *et al.* (2018) ⁽⁴¹⁾ que aborda o envolvimento do SNC em pacientes com LMA, considera que a radioterapia profilática do SNC não tem melhora nos resultados em comparação com os protocolos de tratamento com uso de quimioterapia.

Para Cuglievan, Branko *et al.* (2017) ⁽⁴²⁾ em estudos com um paciente pediátrico portador de LMA com Sarcoma Mieloide (SM) intracraniano, a radioterapia é uma boa alternativa para pacientes com SM em grau avançado, ao utilizar a técnica de radioterapia com baixa dose (1,5–2,0 Gy para 3–5 frações) poderá aliviar sintomas e preservar a funcionalidade do órgão concomitantemente.

6.3. Protocolos de Radioterapia

Ao considerarmos os protocolos atuais, para Grinspon, Romina P *et al.* (2019) ⁽⁴³⁾ ao analisar os níveis de Hormônio Anti-Mulleriano (AMH) e testosterona em pacientes pediátricos do sexo masculino portadores de neoplasias hematológicas, observou que os protocolos tanto de quimioterapia como radioterapia não afetaram as células somáticas testiculares dos pacientes, permitindo a preservação da fertilidade deles.

Os estudos de Zhang, Aoli *et al.* (2019) ⁽⁴⁴⁾ e Sait, Sameer *et al.* (2017) ⁽⁴⁵⁾ mostram relatos de casos de pacientes portadores de LMA, e também com outras doenças primárias como Linfoma de Hodgkin e Paraganglioma respectivamente. Os autores não

citam o uso da radioterapia como tratamento da LMA, nestes estudos os pacientes foram tratados com o protocolo de quimioterapia de indução. Além da quimioterapia, o paciente do estudo de Zhang, Aoli *et al.* (2019)⁽⁴⁴⁾ realizou um TCTH. Os protocolos de tratamento utilizados proporcionaram aos pacientes que entrassem em remissão.

Pode-se notar uma divergência de opiniões entre os autores quanto ao uso da radioterapia nos pacientes pediátricos com LMA, considerando o risco da radioterapia em relação à toxicidade. A preocupação pode ser acentuada quando o risco irá envolver pacientes pediátricos, que possuem tecidos em formação, e poderão sofrer com os efeitos tardios.

Quando consideramos o prognóstico de sobrevida total (ST) de pacientes com LMA, que é relatado de aproximadamente 60% e considerado como um resultado insatisfatório quando comparado a outros subtipos de leucemia como Leucemia Linfóide Aguda (LLA) (80% a 90%), faz-se necessário estratégias terapêuticas para o aumento da sobrevivência destes pacientes.⁽⁴⁶⁾

Observou-se nos trabalhos selecionados a preocupação com um tratamento adequado com redução de riscos aos pacientes, levando assim em consideração que os tratamentos atuais usados como padrões, ainda podem possuir riscos de causar alguma toxicidade. Para isso é necessário testar novas alternativas de protocolos de tratamentos. É evidente que há uma falta de estudos acerca desse tema.

6.4. Radioproteção

Considerando os efeitos biológicos, a interação da radiação com o tecido, podemos salientar a dose. É conhecido que quanto maior a dose, maior será a ionização no tecido e conseqüente maior será a letalidade. Esta dose utilizada no paciente é cumulativa e possui um limiar máximo que pode ser utilizado durante o tratamento deste paciente, chamado de DL5/5 que indica que o limite é a dose que pode causar até no máximo 5% de efeitos adversos graves em 5 anos após o tratamento.⁽⁴⁶⁾

A dose da radiação utilizada na radioterapia e seus efeitos é uma preocupação global, existe um projeto chamado QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) que envolve radioterapeutas do mundo todo que visam planejar estratégias que avaliam essas doses.⁽⁴⁶⁾

Para Renato Melaragno *et tal* (2013)⁽⁴⁶⁾, atualmente, a tecnologia de radioterapia conformacional com intensidade modulada do feixe (IMRT) permite uma redução de dose

devido a modulação da intensidade do feixe, permitindo a incidência em tecidos em diferentes profundidades e volumes com diferentes doses, o que possibilita a preservação de tecidos com volumes que podem ser usados doses baixas de radiação.

(46)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A radioterapia é um tratamento necessário e indispensável para determinados pacientes em que outras terapias não obteriam êxito, mesmo considerando seus efeitos colaterais e possíveis riscos de sequelas.

Os riscos desta terapia são bem conhecidos como casos de toxicidade, risco de neoplasias secundárias, entre outros. Com base nestas informações, é necessário minimizar estes riscos em pacientes adultos e principalmente nos pacientes pediátricos devido possuírem uma maior radiosensibilidade, principalmente.

Em alguns casos de Leucemia Mieloide Aguda, é necessário o uso da radioterapia, como no caso da irradiação corporal total (ICT), em que é utilizada como a condição prévia para que o paciente receba o TCTH ou na irradiação de meio-corpo (IMC) utilizada como tratamento paliativo de metástases ósseas e como tratamento para as neoplasias disseminadas.

Observa-se que é possível identificar que não há estudos suficientes para determinar o quão seguro é o uso da radioterapia nos pacientes pediátricos com leucemia mielóide aguda, apesar desta terapia já ser utilizada em alguns casos.

8. REFERÊNCIAS

1. XAVIER, Allan M. et al. Marcos da História da Radioatividade e Tendências Atuais. *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 1, 83-91. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2007.
2. SALVAJOLI, J. V. O papel da radioterapia no tratamento do câncer: avanços e desafios. *Revista Onco*, p.32-36, Set./Out, 2012.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tratamento do Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento/radioterapia>> Acesso em 31 de jan. de 2021.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Cuidados Paliativos. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento/cuidados-paliativos>> Acesso em 31 de jan. de 2021.
5. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Duas décadas de Dia Mundial do Câncer e “Estimativa 2020” marcam o 4 de Fevereiro no INCA. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/duas-decadas-de-dia-mundial-do-cancer-e-estimativa-2020-marcam-o-4-de-fevereiro-no-inca>> Acesso em 31 de jan. de 2021.
6. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
7. Martins S.L.R., Falcão R.P.. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 46(1): 57-62. Mar, 2000.
8. American Cancer Society. Treatment of Children With Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-aml.html>> Acesso em 02 de fev. de 2021.
9. STEINMEIER, T., SCHLEITHOFF, Schulze S., TIMMERMANN B. Evolving Radiotherapy Techniques in Paediatric Oncology. *Clinical oncology Royal College of Radiologists*. vol. 31-3. Grã-Bretanha, Mar, 2019.
10. RUYSSCHER, Dirk D. et al. Radiotherapy Toxicity. *Nature reviews. Disease primers* vol. 5,1 13. 21 Fev. 2019.
11. MARTINS, Roberto A. A Descoberta dos Raios X: O Primeiro Comunicado de Rontgen. *Rev. Brasileira de Ensino de Física*, vol. 20, no. 4, Dezembro, 1998.

12. História da Radiologia. Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Disponível em: <<https://www.spr.org.br/a-spr/historia-da-radiologia>> Acesso em 02 de fev. de 2021.
13. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Atualização para técnicos em radioterapia. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
14. LIMA, Rodrigo S., AFONSO, Júlio C. Raios-x: Fascinação, Medo e Ciência. Quim. Nova, Vol. 32, No. 1, 263-270. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
15. Yan K. Recent Developments in Radiotherapy. N Engl J Med. 30;377(22):2200, Nov. 2017.
16. MARTINS, Olimpia., AZEVEDO, Isabel. Radioterapia Paliativa para Cuidados Oncológicos em Fim de Vida. Revista da sociedade portuguesa de medicina interna. VOL.27 | N.º1 | 49-54 Mar, 2020.
17. AZEVEDO, Andrea. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Atuação do técnico na atenção ao câncer.
18. CITRIN, Deborah E., Recent Developments in Radiotherapy N Engl J Med. 377(11):1065-1075. Set. 2017.
19. Organização Pan-americana da saúde. OMS propõe medidas para salvar 7 milhões de vidas ameaçadas pelo câncer, 4 Fev. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6103:oms-propoe-medidas-para-salvar-7-milhoes-de-vidas-ameacadas-pelo-cancer&Itemid=839> Acesso em 02 de fev. de 2021.
20. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Causas e Prevenção. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cause-cancer>> Acesso em 02 de fev. de 2021.
21. Organização Pan-americana da saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>> Acesso em 02 de fev. de 2021.
22. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tipos de Câncer. Leucemia Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>> Acesso em 03 de fev. de 2021.
23. Organização Pan-americana da saúde. Folha informativa – Câncer, Set, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094> Acesso em 03 de fev. de 2021.

24. American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponível em: < <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html> > Acesso em 03 de fev. de 2021.
25. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 705, DE 12 DE AGOSTO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0705_12_08_2014.html> Acesso em 03 de fev. de 2021.
26. American Cancer Society. What Causes Acute Myeloid Leukemia (AML)?. Disponível em: < <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html> > Acesso em 03 de fev. de 2021.
27. HAMERSCHLAK Nelson. Leucemia: fatores prognósticos e genética. J. Pediatr. 84: S52-S57. Rio de Janeiro. Ago 2008.
28. PADOVANI, L et al. Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment. Clinical oncology. vol. 31,3: 171-181. Grã-Bretanha, 2019.
29. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Perguntas Frequentes. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/o-que-e-quimioterapia> > Acesso em 03 de fev. de 2021.
30. Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. Radioterapia em Oncologia. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
31. American Cancer Society. Early Detection, Diagnosis, and Types. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging>> Acesso em 05 de fev. de 2021.
32. American Cancer Society. Radiation Therapy for Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponível em: < <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/radiation-therapy.html> > Acesso em 10 de fev. de 2021.
33. PÁDUA, Elisabete M. M. de. Metodologia da pesquisa: abordagem teórico-prática. Campinas (S.P.): Papyrus, 1996. (Coleção Magistério: Formação e Trabalho Pedagógico).
34. NAVES, Maria M. V. - Introdução à pesquisa e informação científica aplicada à nutrição. Rev. Nutr., Campinas, 11(1): 15-36, jan./jun., 1998.

35. MEDEIROS, Alessandro M. Tipologias da Pesquisa em Ciências Humanas e Sociais. Dezembro de 2017. Disponível em <<https://www.sabedoriapolitica.com.br/products/tipologias-da-pesquisa-em-ciencias-humanas-e-sociais/>>. Acesso em 30 de jan. de 2021.
36. WAINER, Jacques. Métodos de pesquisa quantitativa e qualitativa para a Ciência da Computação. Instituto de Computação – UNICAMP.
37. GERHARDT, Tatiana E., SILVEIRA, Denise T. Métodos de Pesquisa. Secretaria de educação a distância.– Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 1ª edição, 2009.
38. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Síntese de Resultados e Comentários. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>> Acesso em 10 de fev. de 2021.
39. Lucchini, Giovanna et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* vol. 23,3 (2017): 467-474.
40. Hochberg, Jessica et al. “The safety and efficacy of clofarabine in combination with high-dose cytarabine and total body irradiation myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults (CAYA) with poor-risk acute leukemia.” *Bone marrow transplantation* vol. 54,2 (2019): 226-235.
41. Felix, Arthur et al. Acute Myeloid Leukemia With Central Nervous System Involvement in Children: Experience From the French Protocol Analysis ELAM02. *Journal of pediatric hematology/oncology* vol. 40,1 (2018): 43-47.
42. Cuglievan, Branko et al. Acute myeloid leukaemia masquerading as a primary CNS tumour. *BMJ case reports* vol. 2017 bcr2017220891. 11 Aug. 2017.
43. Grinspon, Romina P et al. Safety of standardised treatments for haematologic malignancies as regards to testicular endocrine function in children and teenagers. *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 34,12 (2019): 2480-2494.
44. Zhang, Aoli et al. Acute myeloid leukemia arising after Hodgkin lymphoma in a patient with WHIM syndrome. *Pediatric blood & cancer* vol. 66,11 (2019): e27951.

45. Sait, Sameer et al. Acute myeloid leukemia therapy elicits durable complete response in chemoradio-resistant metastatic paraganglioma. *Pediatric blood & cancer* vol. 64,5 (2017): 10.1002/pbc.26314.
46. Melaragno R, Camargo B. *Oncologia pediátrica: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.