



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA

BRUNA MOURA BORGES SILVA

**Estudo sobre procedimentos radioterápicos em pacientes pediátricos - Uma revisão
bibliográfica das doses de radiação e efeitos tardios advindos da radioterapia**

Uberlândia

2023

BRUNA MOURA BORGES SILVA

Estudo sobre procedimentos radioterápicos em pacientes pediátricos - Uma revisão bibliográfica das doses de radiação e efeitos tardios advindos da radioterapia

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Perini.

Uberlândia

2023

BRUNA MOURA BORGES SILVA

Estudo sobre procedimentos radioterápicos em pacientes pediátricos - Uma revisão bibliográfica das doses de radiação e efeitos tardios advindos da radioterapia

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Perini.

Uberlândia, 1 de fevereiro de 2023

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ana Paula Perini

Orientadora

Biomédica e Mestre em Ciências Daniela Carvalho Silva

Membro

Física e Mestre em Ciências Monique França e Silva

Membro

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão por todo incentivo e apoio durante minha graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda força espiritual recebida para que eu pudesse enfrentar todas as lutas e batalhas que me cercaram durante os anos da minha formação acadêmica.

Aos meus pais, Ivaldo Borges e Maria Moura, por me possibilitarem a dedicação exclusiva aos estudos e por estarem comigo em todos os momentos da minha vida, sempre me ajudando a ser melhor. Ao meu irmão, Matheus Moura Borges, por nunca medir esforços para me ajudar tanto na minha graduação, quanto emocionalmente e financeiramente.

Ao meu namorado, Lucas Leite, pelo carinho e companheirismo de muitos anos.

À minha irmã de coração, Reinivalda, por todo esforço que fez para me ajudar emocionalmente e espiritualmente.

Aos meus amigos de Uberlândia, especialmente Ana Luiza, Thays, Evelyn e Glenda por todos os momentos vividos e compartilhados que, com certeza, tornaram a minha graduação mais leve.

À Irene e Mathosinhos que me receberam com todo carinho em Uberlândia e por todo cuidado que tiveram comigo.

A todos meus familiares e amigos que sempre torceram por mim.

À Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e ao Instituto de Física (INFIS) por todas as oportunidades acadêmicas. Por fim, agradeço imensamente à minha orientadora, Ana Paula Perini, que sempre foi muita compreensiva e nunca mediu esforços para ajudar todos os seus alunos.

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da UFU, e pelas agências de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio das bolsas de Produtividade em Pesquisa 312124/2021-0 (Ana Paula Perini) e 314520/2020-1 (Lucio Pereira Neves), pelo Programa MAI DAI 403556/2020-1, pelo Projeto UNIVERSAL 407493/2021-2 e Projeto INCT 406303/2022-3; e FAPEMIG, por meio dos projetos APQ-02934-15, APQ-03049-15 e APQ-04215-22.

“Quando o mundo estiver unido na busca do conhecimento, e não mais lutando por dinheiro e poder, então nossa sociedade poderá enfim evoluir a um novo nível.”

(Thomas Jefferson)

RESUMO

A radioterapia é uma das modalidades médicas altamente eficaz no controle oncológico, podendo ser usada como tratamento curativo ou paliativo. No tratamento radioterápico, emprega-se o uso de radiações ionizantes para destruir ou impedir a proliferação de células cancerígenas, contudo, as células saudáveis não deixam de sofrer ações das radiações ionizantes, gerando assim, diversas toxicidades tardias advindas do uso da radiação ionizante. Atentando-se ao fato de que crianças são mais sensíveis à radiação em relação aos adultos, é necessário a máxima objetividade dos profissionais em maximizarem a dose nas células comprometidas e minimizar a dose nas células normais. Tendo em vista a importância da administração correta das doses em tratamentos radioterápicos para pacientes pediátricos, este trabalho de conclusão de curso traz uma revisão bibliográfica sobre os valores de doses empregados nos pacientes infantojuvenis e uma análise dos efeitos tardios induzidos pela radiação ionizante. Desse modo, para o estudo, foram feitas buscas em plataformas online a fim de coletar artigos e trabalhos referentes ao tema e realizar fichamentos. Os dados mais relevantes dos estudos selecionados foram extraídos e listados em tabelas para comparação das informações dos diversos autores, bem como a listagem dos efeitos tardios relatados. A partir das análises e estudos feitos em forma de revisão, verificou-se que as toxicidades tardias aumentam a gravidade conforme o aumento de dose, no entanto, o tipo de câncer, o local irradiado e a escolha da técnica radioterápica aplicada no tratamento, também, estão correlacionados com os tipos e gravidades dos eventos adversos tardios nos pacientes pediátricos submetidos à radioterapia.

Palavras-chave: *Câncer pediátrico, radioterapia, doses de radiação, efeitos tardios.*

ABSTRACT

Radiotherapy is one of the highly effective medical modalities in cancer control and may be used as a curative or palliative treatment. In radiotherapy treatment, the use of ionizing radiation is used to destroy or prevent the proliferation of cancer cells, however, healthy cells are still affected by ionizing radiation, thus generating several late toxicities arising from the use of ionizing radiation. Bearing in mind the fact that children are more sensitive to radiation than adults, it is necessary for professionals to be as objective as possible in maximizing the dose in compromised cells and minimizing the dose in normal cells. Bearing in mind the importance of the correct administration of doses in radiotherapy treatments for pediatric patients, this course conclusion work brings a bibliographic review of the doses applied in children and adolescents and an analysis of the late effects induced by ionizing radiation. Thus, for the study, searches were carried out on online platforms in order to collect papers and works related to the subject and carry out book report of articles. The most relevant data from the selected studies were extracted and listed in tables to compare information from different authors, as well as a list of reported late effects. From the analyzes and studies carried out in the form of a review, it was found that late toxicities increase in severity as the dose increases, however, the type of cancer, the irradiated site and the choice of radiotherapy technique applied in the treatment are also correlated with the types and severities of late adverse events in pediatric patients undergoing radiotherapy.

Keywords: *Pediatric cancer, radiotherapy, radiation doses, late effects.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Dispositivo de Braquiterapia para câncer de colo no útero	18
Figura 2 – Ação da radiação ionizante no DNA de forma indireta	19
Figura 3 – Metodologia do trabalho	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Autores, tipo de câncer, idades e doses recebidas pelos pacientes pediátricos tratados com radioterapia24

Tabela 2 – Autores, tipo de câncer, idade, técnicas e doses recebidas pelos pacientes pediátricos tratados com radioterapia26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Leucemia35

Gráfico 2 – Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Glioma36

Gráfico 3 – Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Sarcomas.....36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Etiologia do câncer pediátrico.....	16
3.2 Conceitos gerais da Radioterapia	17
3.2.1 Radioterapia externa	17
3.2.2 Radioterapia interna.....	19
3.2.3 Dano celular induzido pela radiação e efeitos tardios	21
4. METODOLOGIA.....	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	25
5.1 Avaliação das doses administradas no tratamento radioterápicos	29
5.2 Efeitos Tardios relatados pelos autores.....	30
6. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

As descobertas dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen, em 1895, e da radioatividade e de elementos radioativos por Henry Becquerel, Pierre e Marie Curie, de 1896 a 1898, trouxeram um enorme avanço na área da Medicina. Isso se deve ao fato de que por meio do uso da radiação é possível realizar diagnósticos de doenças e tratamento de câncer, sem a necessidade do uso de métodos invasivos, como cirurgias (XAVIER *et al.*, 2007).

A radioterapia é uma especialidade médica que utiliza radiações ionizantes para indução de morte celular do tecido canceroso. Essa modalidade pode ser dividida em dois tipos: a teleterapia que utiliza fontes de radiações de forma externa ao corpo do paciente, ou seja, longe do mesmo; e a braquiterapia que usa fontes radioativas seladas colocadas muito próximas da lesão (OKUNO, 2010).

O câncer pediátrico ou infantojuvenil engloba pacientes com idade de 0 a 19 anos e configura-se como caso de saúde pública (FELICIANO *et al.*, 2018). Quando comparado ao câncer em adultos, o câncer em crianças é considerado raro, representando 1% a 3% de todos os cânceres diagnosticados no mundo (FELICIANO *et al.*, 2018; COURA *et al.*, 2015). No entanto, nos países desenvolvidos, assim como também no Brasil, o câncer pediátrico representa uma das principais causas de morte na infância e adolescência (FILBIN *et al.*, 2019; INCA, 2023).

As taxas de sobrevida global de muitos cânceres continuam a melhorar a cada década devido a novos avanços na medicina. Se diagnosticado e tratado precocemente, a taxa de sobrevida dos pacientes com câncer chega a 80% (COURA *et al.*, 2015). Dentre as opções de tratamento tem-se a quimioterapia, cirurgia e a radioterapia e, dependendo do tipo de câncer e malignidade, pode-se combinar os tipos de tratamento existentes (COURA *et al.*, 2015).

O uso da radioterapia é altamente eficaz no controle oncológico, todavia, deve-se atentar-se aos valores das doses de radiações empregados nos pacientes, pois em cada pessoa os danos podem ser diferentes e se manifestarem em tempos distintos. Crianças são mais radiosensíveis em relação aos adultos, visto que na infância, o processo de multiplicação celular é bem intenso, e a probabilidade de ocorrer alguma mutação se torna maior, além disso, os órgãos no corpo do paciente pediátrico estão mais próximos, aumentando a dose nos órgãos adjacentes ao órgão tratado (TAUHATA *et al.*, 2014).

O uso das radiações ionizantes na radioterapia pode causar diversas toxicidades nos pacientes, tanto agudas como ao longo de suas vidas. Segundo o *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), um estudo de referência que destaca a prevalência dos efeitos tardios do tratamento do câncer, em que os estados de saúde de mais de 25.000 sobreviventes de câncer infantil de cinco anos, tratados entre 1970 e 1999, foram comparados com os de seus irmãos (PALMER *et al.*, 2021). Quase dois terços dos sobreviventes têm pelo menos uma condição crônica e mais de 25% têm uma condição grave ou com risco de vida. Comparados com seus irmãos, os sobreviventes na infância têm três vezes mais chances de ter uma condição crônica de saúde e oito vezes mais chances de ter uma condição grave ou com risco de vida (PALMER *et al.*, 2021).

Dentre os efeitos adversos da radioterapia, os pacientes pediátricos podem apresentar problemas cardiovasculares, oculares, auditivos, endócrinos, neuroendócrinos, vasculares, sensoriais, pulmonares, gastrointestinais, renais, odontológicos e, pode ocorrer também, alteração corporal, nos ossos e neoplasias subsequentes (PALMER *et al.*, 2021).

É visto que as crianças são majoritariamente os indivíduos mais radiosensíveis e, podem sofrer efeitos tardios em diversas magnitudes do seu corpo. Portanto, é de suma importância o estudo das doses de radiação empregadas em pacientes pediátricos na radioterapia, bem como os efeitos tardios que esses possam apresentar ao longo de suas vidas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os valores de doses de radiação empregados em radioterapia pediátrica, bem como estudar os possíveis efeitos advindos do uso da radiação ionizante neste tipo de tratamento.

2.2 Objetivos específicos

- Compreender o uso da radioterapia em pacientes pediátricos com câncer;
- Realizar um levantamento bibliográfico das doses de radiação empregadas nos pacientes pediátricos submetidos à radioterapia;
- Realizar um levantamento bibliográfico dos efeitos tardios advindos da radioterapia pediátrica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Etiologia do câncer pediátrico

As informações dos registros de câncer de base populacional (RCBP) mostram taxas de incidência de câncer em pacientes pediátricos que variam de 50 a 200 casos por milhão de crianças por ano em diferentes países (FELICIANO *et al.*, 2019). A estimativa do Globocan 2012 relata uma incidência de câncer pediátrico mundial, com idade de 0 a 14 anos, de 98 por milhão para o sexo masculino e 76 por milhão para o sexo feminino, para todos os tipos de cânceres com exceção do câncer de pele não melanoma (FELICIANO *et al.*, 2019). O estudo relativo aos continentes mostram taxas de incidências de 165 por milhão na América do Norte; 139 por milhão na Europa; 120 por milhão na Oceania; 109 por milhão na América Latina e Caribe; 85 por milhão na África e 75 por milhão na Ásia (FELICIANO *et al.*, 2019). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para ano do triênio 2020-2022, 4.310 novos casos de câncer infantojuvenil para o sexo masculino e 4.150 casos para o sexo feminino, sendo a Região Sudeste a região com maior frequência de casos para o sexo masculino e a Região Sul com maior frequência para o sexo feminino (INCA, 2019).

Em 2017, Steliarova-Foucher *et al.* (2017) realizaram um estudo sobre incidência internacional de câncer infantil, desenvolvido pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer com colaboração da Associação Internacional de Registros de Câncer, onde foram analisadas informações, de 2001 a 2010, com 153 registros localizados em 62 países. Como resultado, os cânceres mais comuns em pacientes pediátricos relatados foram leucemia com estimativa de 46,4 por milhão, cânceres no sistema nervoso central com 28,2 por milhão e linfomas com 15,2 por milhão. Em adolescentes, os cânceres mais comuns foram os linfomas com 41,8 por milhão e tumores epiteliais e melanoma com 39,5 por milhão (FELICIANO *et al.*, 2019; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). No Brasil, segundo as informações dos registros de câncer de base populacional (RCBP), os tipos de cânceres mais comuns são a leucemia, linfomas e cânceres relacionados ao sistema nervoso central (SNC) (INCA, 2016). A leucemia corresponde a 33% de todas as neoplasias para pacientes entre 0 e 14 anos e 26% em pacientes de 0 a 19 anos, representando uma incidência de 40,35 por milhão para 0 a 14 anos e 37,75 por milhão para 0 a 19 anos adolescentes (INCA, 2016). Os tumores no sistema nervoso central representaram uma mediana de 20,49 por milhão para crianças de 0 a 14 anos e 17,94 por

milhão entre 0 e 19 anos. Por fim, os linfomas correspondem a 14% de incidência entre crianças e adolescentes (INCA, 2016).

3.2 Conceitos gerais da Radioterapia

O tratamento radioterápico é considerado um tratamento não invasivo, indolor e traz bons resultados desde o alívio dos sintomas até mesmo da remissão ou cura da doença. O objetivo da radioterapia é danificar ou quebrar a cadeia de ácido desoxirribonucleico (DNA), levando a perda reprodutiva da célula cancerígena ou causando a morte celular, por meio da radiação ionizante (MEHTA *et al.*, 2011).

Uma grandeza física muito empregada em radioterapia é a dose absorvida, definida pela equação (1)

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1)$$

em que $d\varepsilon$ é a quantidade de energia depositada pela radiação ionizante em uma região de massa dm (TAUHATA *et al.*, 2014).

3.2.1 Radioterapia externa

Na teleterapia, ou radioterapia externa, a radiação aplicada é proveniente de uma fonte colocada à uma certa distância do paciente, que pode ser máquinas como os aceleradores lineares ou máquinas de cobalto-60 (BALAGAMWALA *et al.*, 2013).

Com o avanço das imagens por meio da criação da ressonância magnética e da tomografia computadorizada e o grande progresso na tecnologia de computação, foram possíveis as criações de várias técnicas radioterápicas para a melhoria da entrega de dose e, conseqüentemente, a diminuição dos efeitos tardios advindos do uso da radiação ionizante (BERGER *et al.*, 2021). Algumas das técnicas radioterápicas são: radioterapia com intensidade modulada (IMRT), radioterapia guiada por imagem (IGRT); radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT); radioterapia conformada tridimensional (RT3D); e radioterapia conformada bidimensional (RT2D) (SBRT, n.d.). A seguir, será descrita cada uma destas técnicas:

- **RT2D:** Nessa técnica, o tratamento do paciente é feito através de imagens radiográficas para a delimitação do volume-alvo da dose de radiação (A.C CAMARGO, n.d; MACHADO, 2022).
- **RT3D:** Com a introdução de novas tecnologias como tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-CT, essa técnica é baseada em

imagens tridimensionais que possibilitam melhor visualização do volume-alvo do tratamento e dos tecidos normais adjacentes (MACHADO, 2022).

- **IMRT:** Técnica baseada na RT3D, a IMRT tem critérios de distribuição de dose definidos antes de determinar o arranjo do feixe de radiação, processo chamado de planejamento inverso. O feixe é modulado de modo que a intensidade da dose de radiação seja menor em estrutura sadias e maior dentro do tumor, onde por meio dos softwares de planejamentos, dividem o feixe de radiação em um grande número de feixes, determinando a intensidade de radiação de cada feixe, conforme os critérios de distribuição da dose (BALAGAMWALA *et al.*, 2013).

- **IGRT:** Nessa técnica, utilizam-se imagens durante a sessão de radioterapia para a localização exata do volume-alvo. Com essa tecnologia, pode-se analisar as mudanças que podem ocorrer na localização e tamanho do alvo, quando comparadas com as imagens de referência feitas antes da sessão de radioterapia. Essa técnica torna-se muito importante, por exemplo, para pacientes com câncer de próstata, uma vez que devido a mudanças fisiológicas da bexiga e do reto, pode causar o movimento da próstata (SBRT, n.d.; EINSTEIN, n.d.).

- **SBRT:** Técnica que permite o uso de alta dose de radiação, chegando-se na ordem de 20 Gy por fração. Utiliza-se um sistema de fixação ao corpo do paciente, utilizando-se moldes adequados, associado a um sistema de imagem para a observação do posicionamento do paciente (SBRT, n.d.).

- **VMAT:** Técnica semelhante ao conceito da IMRT, todavia, por apresentar maior grau de liberdade é mais complexa em comparação com a técnica IMRT e tem-se menor tempo de administração do tratamento (WATANABE, 2015; TEOH *et al.*, 2011). Essa técnica permite a variação simultânea dos parâmetros de velocidade de rotação do *gantry*, formato da abertura do tratamento e taxa de dose durante o tratamento (TEOH *et al.*, 2011).

Com grande avanço da informática, da invenção do tomógrafo e da ressonância magnética, também se impulsionou o avanço da radiocirurgia, que é um tratamento com dose única e elevada de radiação ionizante em uma lesão intracraniana (CANTERAS, 2005; LUNDGREN, 2011). Dentre os equipamentos para realização da radiocirurgia tem-se os aparelhos Gamma Knife, usado apenas para radiocirurgia; Cíclotron, CyberKnife e Tomoterapia, os quais não se restringem à radiocirurgia (LUNDGREN, 2011).

O aparelho Gamma Knife utiliza, atualmente, 201 fontes de Cobalto-60 para administrar a radiação ionizante no paciente (LUNDGREN, 2011). Cada fonte apresenta uma atividade inicial de aproximadamente 1 Terabecquerel. Durante o tratamento, os feixes convergentes de cobalto-60 colimados são direcionados para um ponto geométrico em comum, permitindo tratar tumores profundos no cérebro (FERNANDES, 2019). O aparelho CyberKnife, ou acelerador linear robótico, possui um sistema de braço robótico que contém um acelerador linear miniaturizado, e está associado a um sistema de imagem para o alinhamento do feixe com o alvo do tratamento (LUNDGREN, 2011). O Cíclotron, é baseado no emprego de partículas pesadas como os prótons para a realização da protonterapia (LUNDGRE, 2011). Por fim, na Tomoterapia o *gantry* do equipamento rotaciona em volta do paciente, baseado no conceito “slice-by-slice” (LUNDGREN, 2011; CARDOSO, 2011). A imagem tomográfica dentro da Tomoterapia permite a localização do volume alvo de forma precisa, antes e durante o tratamento. Na Tomoterapia Helicoidal, alia-se o movimento da mesa de tratamento com a rotação do *gantry* (CARDOSO, 2011).

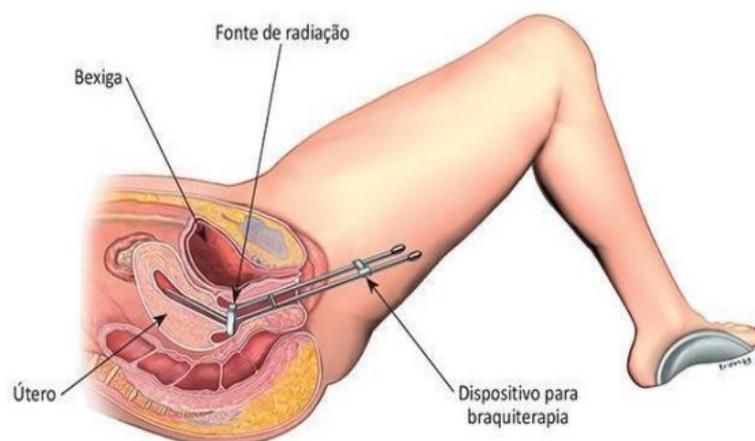
3.2.2 Radioterapia interna

Na braquiterapia, ou radioterapia interna, as fontes são colocadas em contato direto com o paciente, a aplicação pode ser dentro da cavidade do corpo, intracavitária ou dentro do tumor. Essa técnica permite maior precisão na entrega de dose, evitando doses nos tecidos vizinhos (PEREIRA *et al.*, 2000) (MEHTA *et al.*, 2011).

Na braquiterapia temporária, o material radioativo é colocado perto ou dentro do tumor e, depois de um determinado período é retirado. O dispositivo de entrega de dose é feito com uma agulha, cateter ou com um aplicador. Para a aplicação correta do dispositivo no tumor, pode ser necessária a realização de ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom ou fluoroscopia (MEHTA *et al.*, 2011).

Após a aplicação do dispositivo, o operador introduz a fonte radiativa no aplicador, a radiação é administrada por uma máquina de pós-carregamento remoto controlado por computadores (MEHTA *et al.*, 2011). Na Figura 1, mostra-se o dispositivo e a fonte de braquiterapia aplicado na região vaginal de uma paciente com câncer de colo no útero.

Figura 1: Dispositivo de braquiterapia para câncer de colo no útero



Fonte: Figura retirada de INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2018.

Existem na braquiterapia, dois tipos de tratamento, sendo a braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR) e braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) (PEREIRA *et al.*, 2000). No tratamento LDR, a radiação é administrada durante horas ou dias, variando-se de 0,4 Gy a 2,0 Gy por hora. No tratamento HDR, a administração da radiação é feita em alguns minutos com doses maiores de 12 Gy por hora (MEHTA *et al.*, 2011).

A braquiterapia permanente envolve a implantação permanente de sementes ou pastilhas radioativas perto ou dentro do tumor. Depois de semanas ou meses, o nível de radioatividade dos elementos radioativos administrados decai a zero (MEHTA *et al.*, 2011).

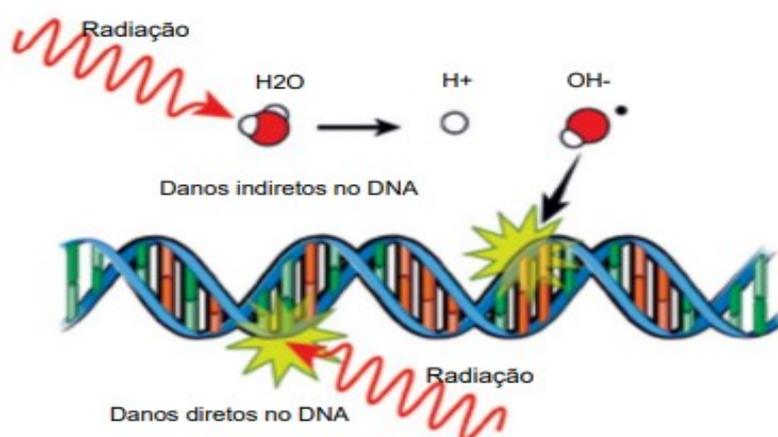
3.3 Dano celular induzido pela radiação e efeitos tardios

A radiação ionizante pode causar danos nas células do corpo humano de forma direta e indireta, e o alvo da radioterapia é o DNA das células cancerígenas (BALAGAMWALA *et al.*, 2013). A eficácia biológica da radiação para causar a morte celular depende da transferência linear de energia (LET), radiosensibilidade das células ou tecidos, dose total e taxa de fracionamento (BASKAR *et al.*, 2012). Quando se administra uma LET baixa, deposita-se uma quantidade pequena de energia, e quando se administra uma LET alta, deposita-se quantidade alta de energia (BASKAR *et al.*, 2012).

Efeitos diretos da radiação nas células se dá pela interação direta da radiação com o DNA celular, que resulta em quebras de fita simples ou dupla que causam catástrofe mitótica, incapacidade de replicação celular ou morte da célula. O dano direto no DNA se dá predominantemente com partículas alfa ou prótons (BALAGAMWALA *et al.*, 2013).

Efeitos indiretos da radiação se dá pelo dano indireto da radiação em relação ao DNA, causado pelos radicais livres por meio da excitação ou ionização das moléculas de água das células (BASKAR *et al.*, 2012). A radiação interage com a célula, causando formação de íons hidroxilas (OH^-) que causam danos na cadeia do DNA. A formação dos íons acontece quando a energia da radiação ionizante supera a ligação das moléculas de hidrogênio e oxigênio da água, esse processo se dá predominantemente por fóton ou elétrons. Na Figura 2 é mostrada a ação da radiação ionizante no DNA de forma indireta. (BALAGAMWALA *et al.*, 2013).

Figura 2: Ação da radiação ionizante no DNA de forma indireta.



Fonte: Figura retirada de BALAGAMWALA *et al.*, 2013.

A radioterapia pode induzir diferentes tipos de mortes na célula, como apoptose celular, catástrofe mitótica, necrose, perda da capacidade de reprodução e autofagia (BASKAR *et al.*, 2012). Nem todas as células atingidas pela radiação ionizantes são cancerígenas, células saudáveis também sofrem danos pela radiação (LORENCETTI *et al.*, 2005). As células danificadas podem morrer ou conseguir realizar reparos com enzimas, evitando sua morte, no entanto, no processo de reparo celular pode haver erros levando a morte ou alterações no material genético causando consequências ao longo prazo. As células modificadas que mantêm sua capacidade reprodutiva podem dar origem a um câncer (TAUHATA *et al.*, 2014).

Os efeitos tardios são os efeitos genéticos radio induzidos e as malignidades, geralmente são efeitos estocásticos (BUSHONG, 2011), ou seja, doses pequenas ou intermediárias podem induzir toxicidades a longo prazo (TAUHATA *et al.*, 2014). Os efeitos a longo prazo afetam o corpo e a mente dos pacientes pediátricos, podendo comprometer os tecidos, órgãos, funções corporais, crescimento, desenvolvimento,

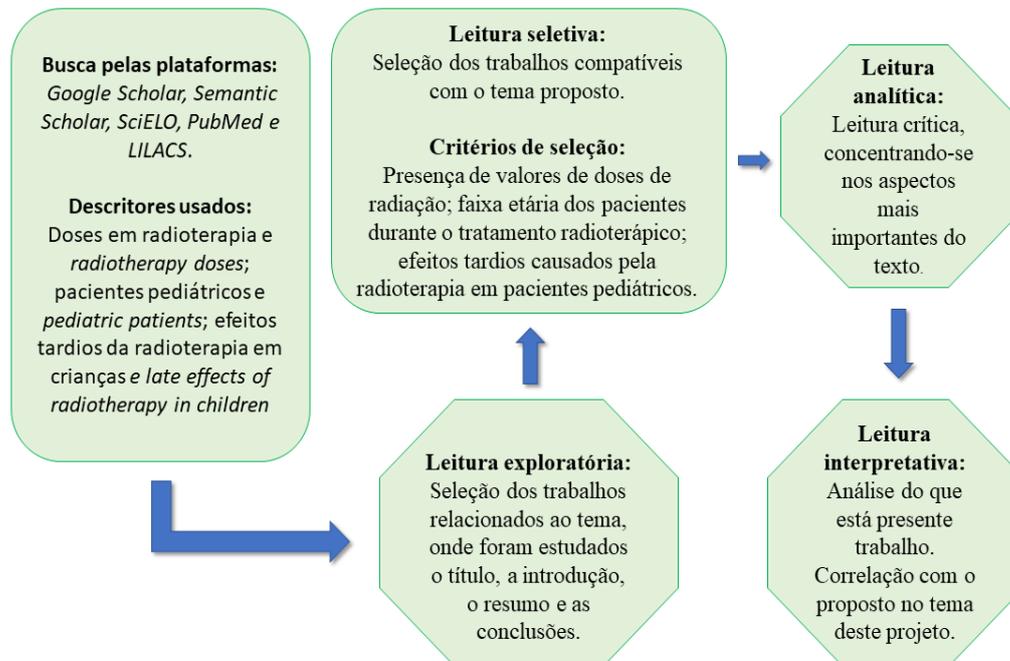
aprendizagem, memória, ajustamento social, humor, sentimentos e risco de ter um segundo câncer (NCI, n.d.). Os riscos das toxicidades tardias dependem do tipo de câncer, onde está localizado o câncer, tipo de tratamento, quantidade de dose administrada no paciente e problemas de saúde que o paciente já possui pré-tratamento (NCI, n.d.; TAUHATA *et al.*, 2014).

4. METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso consiste em uma análise de trabalhos já existentes na literatura, sendo assim, a sua realização foi dada por meio pesquisas em plataformas online para coletar artigos, teses e livros relacionados ao tema.

A busca foi feita por meio das plataformas *Google Scholar*, *Semantic Scholar*, *suporte eletrônico Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e em periódicos eletrônicos no banco de dados *PubMed* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS)*. Para o levantamento dos trabalhos foram utilizados os seguintes descritores: doses em radioterapia e *radiotherapy doses*; pacientes pediátricos e *pediatric patients*; efeitos tardios da radioterapia em crianças e *late effects of radiotherapy in children*.

Para a seleção dos trabalhos foram utilizados os quatro métodos de Gil, sendo eles: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa (GIL, 1999). Na leitura exploratória foram selecionados todos os trabalhos relacionados ao tema, onde foram estudados o título, a introdução, o resumo e as conclusões. Na leitura seletiva foram selecionados todos os trabalhos compatíveis com o tema proposto, por meio da leitura completa dos trabalhos selecionados, usando como critérios de seleção: (i) a presença de valores de doses de radiação; (ii) a faixa etária dos pacientes durante o tratamento radioterápico; (iii) efeitos tardios causados pela radioterapia em pacientes pediátricos. A leitura analítica foi feita de forma crítica, concentrando-se nos aspectos mais importantes do texto, observando as ideias do autor. Por fim, na leitura interpretativa, foi feita uma análise do que está presente em todo trabalho, fazendo assim uma relação com o proposto no tema deste projeto. A metodologia adotada neste trabalho é apresentada na Figura 3.

Figura 3: Metodologia do trabalho.

Fonte: A autora (2023).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por meio do estudo e análise dos artigos e trabalhos selecionados para a revisão, referente ao tema proposto, obteve-se os resultados deste Trabalho de Conclusão de Curso. Os dados obtidos foram dispostos nas Tabelas 1 e 2, a fim de comparar as doses empregadas nos pacientes pediátricos submetidos à radioterapia e os efeitos tardios subsequentes.

A Tabela 1 contém os tipos de cânceres pediátricos de cada trabalho, idade dos pacientes, doses empregadas em procedimentos de radioterapia, nomes dos autores e ano de publicação. A Tabela 2 contém os tipos de cânceres pediátricos de cada trabalho, idade dos pacientes, técnicas radioterápicas utilizadas, doses empregadas, nomes dos autores e ano de publicação. Posteriormente, nos itens 5.1 e 5.2 foram realizadas discussões sobre os dados obtidos e foram apresentadas as toxicidades tardias relatadas dos trabalhos correspondentes.

É válido ressaltar que a Tabela 1 não contém as técnicas radioterápicas utilizadas para o tratamento do câncer de cada artigo, pois estas não foram informadas nos trabalhos selecionados, dificultado a comparação direta com os trabalhos que mencionaram as técnicas utilizadas.

Tabela 1 – Autores, tipo de câncer, idade e doses recebidas pelos pacientes pediátricos tratados com radioterapia

Autor	Tipo de Câncer	Idade (anos)	Dose (Gy)
KROLL <i>et al.</i> (1994)	-	7,2 (Média)	35,5 (Média)
DÖRR <i>et al.</i> (2013)	-	8,8 (Mediana)	<35,5 e >35,5
ESCALAS <i>et al.</i> (2015)	Nefroblastoma, neuroblastoma e meduloblastoma	2,8 (Média)	-
BALCERSKA <i>et al.</i> (1998)	Leucemia linfoblástica aguda	-	>24
CHRISTOPHERSON <i>et al.</i> (2014)	Meduloblastoma	7,1 (Mediana)	42,4 a 64,8
PAULINO <i>et al.</i> (2000)	Tumor de Wilms	4 (Mediana)	12 a 40
PAULINO <i>et al.</i> (2004)	Sarcoma de extremidade	13 (Média)	41,4 a 66,4
FERRIS <i>et al.</i> (2018)	Neuroblastoma	7,93	21,6 (Mediana)
FIORILLO <i>et al.</i> (1999)	Rabdomiossarcoma orbitário	-	45 a 60

Fonte: Autora (2022), empregando as referências listadas na tabela.

Tabela 1 – Autores, tipo de câncer, idade e doses recebidas pelos pacientes pediátricos tratados com radioterapia

(Continuação)

Autor	Tipo de Câncer	Idade (anos)	Dose (Gy)
CHILDS <i>et al.</i> (2012)	Rabdomiossarcoma parameningeo	3,4 (Mediana)	50,4 (Mediana)
WILLIAMS <i>et al.</i> (2018)	Glioma	9,8 (Média)	54 (Média)
GREENBERGER <i>et al.</i> (2014)	Glioma	11 (Mediana)	52,2 (Mediana)
INDELICATO <i>et al.</i> (2018)	Ependimoma	3,5 (Mediana)	54 (Mediana) e 59,4
PIETTE <i>et al.</i> (2020)	Leucemia linfoblástica aguda	4 (Mediana)	16 a 24
JAZMATI <i>et al.</i> (2021)	Neuroblastoma	3,4 (Média)	21 a 39,6
BÖLLING <i>et al.</i> (2008)	-	-	15 a 25
BÖLLING <i>et al.</i> (2008)	-	-	>25
MATERAZZO <i>et al.</i> (2017)	Linfoma de Hodgkin	<18	30 e 35

Fonte: Autora (2022), empregando as referências listadas na tabela.

Tabela 2 – Autores, tipo de câncer, idade, técnicas de radioterapia e doses recebidas pelos pacientes pediátricos tratados com radioterapia

Autor	Tipo de Câncer	Idade (anos)	Técnica	Dose (Gy)
FREYCON <i>et al.</i> (2019)	Leucemia	-	RT-FTBI	12
TINKLE <i>et al.</i> (2020)	Rabdomiossarcoma	6,9 (Média)	RT3D	36 + 50,4
DECK <i>et al.</i> (2019)	Rabdóide	9	SBRT	40 (Mediana)
DECK <i>et al.</i> (2019)	Sarcoma de Edwing	11	SBRT	40 (Mediana)
DECK <i>et al.</i> (2019)	Tumor de Wilms	21	SBRT	40 (Mediana)
MERCHANT <i>et al.</i> (2009)	Glioma	9,7 (Média)	RT3D	54
CHEUK <i>et al.</i> (2011)	Carcinoma de Nasofaringe	14,1 (Média)	RT2D, RT3D e IMRT	30 a 70
LUNDGAARD <i>et al.</i> (2021)	Linfoma de Hodgkin	<16	IFRT e mIFRT	19,8 + 10

Legenda – RT-FTBI: Radioterapia por irradiação corporal total fracionada, RT3D: Radioterapia conformada 3D, SBRT: Radioterapia estereotáxica corpórea, RT2D: Radioterapia convencional ou 2D, IMRT: Radioterapia com intensidade modulada, IFRT: Radioterapia de campo envolvido, mIFRT: Radioterapia de campo modificado.

Fonte: Autora (2022), empregando as referências listadas na tabela.

5.1 Avaliação das doses de radiação empregadas no tratamento radioterápico

A primeira análise para o estudo foi feita usando os dados da Tabela 1, em relação as doses empregadas nos pacientes pediátricos em procedimentos de radioterapia. Os trabalhos com maiores valores de doses de radiação foram de Paulino *et al.* (2004), Christopherson *et al.* (2014), Fiorillo *et al.* (1999) e Indelicato *et al.* (2018). No estudo de Paulino *et al.* (2004) a dose empregada variou de 41,4 Gy a 66,4 Gy em 15 crianças com idade média de 13 anos, sendo 8 crianças diagnosticadas com sarcoma de Ewing, 4 com sarcoma sinovial, 2 com rabdomiossarcoma alveolar e 1 com fibrossarcoma. O tratamento radioterápico foi dado com terapia definitiva em 9 dessas crianças e, em uma das crianças foi dado um aumento intraoperatório de 25 Gy, após aplicado 41,4 Gy com radioterapia convencional de feixe externo. No trabalho de Christopherson *et al.* (2014) analisou-se 53 pacientes, tratados com irradiação cranioespinhal para meduloblastoma, com idade mediana de 7,1 anos no momento do tratamento, em que a dose administrada variou de 42,4 Gy a 64,8 Gy, sendo que 33 pacientes, também foram submetidos à quimioterapia. No trabalho de Fiorillo *et al.* (1999), as doses entregues variaram de 45 Gy a 60 Gy para pacientes pediátricos com rabdomiossarcoma orbitário, sendo que 3 pacientes receberam 45 Gy, 54 Gy, 55 Gy e os demais receberam 60 Gy, com um total de 19 pacientes analisados, sem identificação das idades. Na pesquisa de Indelicato *et al.* (2018), empregou-se uma dose de 59,4 Gy para crianças maiores de 3 anos e uma dose mediana de 54 Gy para crianças menores de 3 anos, todas diagnosticadas com ependimoma.

Em contrapartida, os trabalhos que empregaram menores valores de doses foram os de Paulino *et al.* (2000), Bölling *et al.* (2008) e Piette *et al.* (2020). No estudo feito por Paulino *et al.* (2000), 12 crianças com tumor de Wilms receberam uma dose de 12 Gy no tratamento com a radioterapia e 11 crianças receberam doses que variaram entre 12,1 Gy a 23,9 Gy. A mediana das idades dos pacientes era de 4 anos e, todos eles também foram submetidos à quimioterapia. A pesquisa de Bölling *et al.* (2008) consistiu em uma revisão das sequelas pulmonares e cardíacas induzidas pela radiação na radioterapia de tórax dos pacientes infantojuvenis, em que, das 17 publicações selecionadas pelos autores, as doses variaram de 15 Gy a 25 Gy. No estudo de Piette *et al.* (2020), as doses empregadas foram de 16 Gy para pacientes menores de 1 ano de idade, 20 Gy para menores de 2 anos e 24 Gy para crianças com mais de 2 anos de idade. As 84 crianças avaliadas tinham uma

mediana de 4 anos no período do tratamento e, foram diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda.

Analisando-se a Tabela 2, pode-se observar que a maior dose empregada pertence a Cheuk *et al.* (2011). Em seu estudo, foram observados 59 pacientes com carcinoma de nasofaringe, com doses empregadas entre 30 Gy a 70 Gy, variando-se conforme o estágio do câncer de cada criança. As técnicas introduzidas foram mais de uma, sendo a técnica RT2D mais utilizada, onde foi aplicada em 52 crianças; já, a técnica de IMRT foi aplicada em 6 crianças e a RT3D foi aplicada em um único paciente.

Os trabalhos de Merchant *et al.* (2009) e Tinkle *et al.* (2020) utilizaram a mesma técnica radioterápica, sendo a técnica RT3D. Na pesquisa de Merchant *et al.* (2009), avaliaram-se a prospectiva de déficits endócrinos, auditivos e cognitivos decorrente da irradiação em 78 pacientes pediátricos diagnosticados com glioma, com idade média de 9,7 anos, em que foram empregadas doses de 54 Gy. Tinkle *et al.* (2020) avaliaram 68 pacientes com idade mediana de 6,9 anos, diagnosticados com rhabdomyosarcoma, em que a dose empregada foi 50,4 Gy para doença residual grosseira, com um reforço de 36 Gy no volume-alvo; os pacientes também foram submetidos à quimioterapia.

Os trabalhos que mencionaram menores valores de doses, referentes à Tabela 2, foram de Freycon *et al.* (2019) e de Lundgaard *et al.* (2021). Em Freycon *et al.* (2019), 71 sobreviventes de leucemia pediátrica foram avaliados, em que foram tratados com radioterapia com dose de 12 Gy utilizando a técnica de irradiação total corporal fracionada (RT-ftBI), além de serem submetidos à transplantes alogênicos de células-tronco. A idade média dos pacientes na realização da pesquisa era de 25 anos, no entanto, a idade média no período do tratamento não foi relatado. No estudo de Lundgaard *et al.* (2021), avaliou-se 15 pacientes, menores de 16 anos, com linfoma de Hodgkin, que foram tratados com radioterapia de campo envolvido (IFRT) e modificado (mIFRT), onde foram administradas doses de 19,8 Gy e um reforço de 10 Gy. No estudo, analisou-se também pacientes adultos tratados com radioterapia para linfoma de Hodgkin, a fim de comparar efeitos tardios e riscos em relação aos pacientes pediátricos.

5.2 Efeitos tardios da radioterapia pediátrica relatados pelos autores

Os efeitos tardios observados por Paulino *et al.* (2004), ao longo de 36 anos, foram atrofia e fibrose em 80% das crianças analisadas, anormalidades no crescimento ósseo e complicações musculares, nos tecidos moles ou nervos periféricos em 67%,

comprometimento da mobilidade em 40%, edema em 20%, 33% desenvolveram fraturas nos ossos irradiados e 13% dos pacientes tiveram lesão do nervo periférico. O paciente que recebeu uma dose intraoperatória de 25 Gy desenvolveu sequelas no nervo ulnar. Alguns cânceres secundários advindos do tratamento foram relatados, tais como câncer ósseo secundário e câncer de mama. Para corrigir algumas toxicidades tardias, 8 crianças passaram por, no total, 11 cirurgias. No estudo de Christopherson *et al.* (2014), observaram ao longo de 15,4 anos, deficiências auditivas em mais de 20% dos pacientes, deficiência cognitiva em 18% e mortes relacionadas a complicações do tratamento em 5,6%. Meningiomas, rabdomiossarcoma e glioblastoma multiforme foram malignidades secundárias relatadas em 4 pacientes. No trabalho de Fiorillo *et al.* (1999) foram registradas sequelas na órbita e anexos oculares, e comprometimento na lente e estruturas oculares. Indelicato *et al.* (2018) identificou toxicidades tardias, ao longo de 3 anos, como deficiência hormonal em 7,3% dos pacientes, perda auditiva em 6,1%, vasculopatia em 3,4% e problemas no tronco cerebral em 5,5% das crianças avaliadas.

Paulino *et al.* (2000) analisaram os efeitos a longo prazo de 42 crianças com Tumor de Wilms, identificando hipoplasia muscular em 16,7% dos pacientes, comprometimento dos membros em 11,9%, cifose e hipoplasia da asa íliaca em 7,1% e escoliose em 42,9%. Apenas um dos pacientes que recebeu dose de 12 Gy, desenvolveu escoliose. Hipertensão, insuficiência renal crônica, desenvolvimento de neoplasias benignas, segundas malignidades como leucemia, osteossarcoma e câncer de mama, também foram efeitos tardios diagnosticados em alguns dos pacientes. No trabalho desenvolvido por Bölling *et al.* (2008), 33,3% de todos os pacientes incluídos na pesquisa obtiveram comprometimento da função pulmonar. Em relação aos efeitos tardios cardíacos, para doses de até 25 Gy, poucas ou nenhuma toxicidade foram relatadas ao longo de 14 anos, já para doses maiores que 25 Gy foram observadas diversas complicações tardias, como infarto agudo do miocárdio e doenças valvares. Na pesquisa de Piette *et al.* (2020) foram apresentados alguns efeitos tardios, ao longo de 30 anos, como convulsões recorrentes, derrames subdurais bilaterais após recidiva do câncer, acidente vascular cerebral (AVC), deficiência no hormônio do crescimento em 53,1% dos pacientes, hipotireoidismo em 27,8%, puberdade precoce em 29,4% e puberdade tardia em 12,5%.

No trabalho de Cheuk *et al.* (2011), mediante seus estudos, obtiveram uma incidência cumulativa de toxicidades tardias de 83,7% para qualquer morbidade, 52,9% para perda auditiva neurossensorial, 42,7% para hipotireoidismo primário e 14,1% para

problemas com hormônio do crescimento. Relatos de fibrose pulmonar foram acometidos em 5 pacientes, acarretando 2 mortes relacionadas à fibrose; alguns pacientes apresentaram também, problemas como xerostomia, problemas dentários, complicações na cisplatina na região da cabeça e pescoço, osteopenia, deficiências visuais como catarata, retinopatia, e atrofia óptica.

Merchant *et al.* (2009) verificaram efeitos tardios como declínio relevantes na leitura e ortografia e, estimaram uma perda auditiva em 74 pacientes. Merchant *et al.* (2009), também, realizaram um estudo para verificar a incidência cumulativa em 10 anos de reposição de hormônios nos pacientes, obtendo como resultado uma incidência cumulativa de reposição de hormônio tireoidiano para 64% dos pacientes, de reposição do hormônio do crescimento para 48,9% e de reposição de glicocorticoide para 19,2%. No trabalho de Tinkle *et al.* (2020) foi verificada uma taxa de 35% de catarata acometida em relação a 35 pacientes. De 8 pacientes com tumores primários na cabeça ou pescoço, 6 pacientes desenvolveram deficiência de hormônio do crescimento, 2 apresentaram hipotireoidismo primário e 1 obteve hipotireoidismo central. De 14 pacientes com doença primária pélvica, 9 apresentaram hematúria mensurável, 2 tiveram estenose vaginal. Outros problemas como hipoplasia orbitária, disfunção da mandíbula, também foram relatados.

No trabalho de Freycon *et al.* (2019), toxicidades tardias em 71 pacientes foram relatadas, tais como, cegueira em 2 pacientes, infecções pelo vírus da hepatite B em 1 paciente, problemas escolares significativos em 14, depressão em 11, insuficiência renal em 5, hipertensão arterial em 2, problemas cardíacos em 2, problemas pulmonares em 5, sendo que 1 dos 5 pacientes morreram devido aos problemas pulmonares; diabetes em 8 pacientes, risco de infertilidade em 28 homens e 25 mulheres, doença esclerodérmica crônica em 5, deficiência no crescimento em 21, osteonecrose em 9, diabetes em 8, insuficiência renal em 5 pacientes, acarretando 1 morte, entre outras toxicidades tardias relatadas. Também, foram verificados alguns cânceres subsequentes, como carcinoma de mama, carcinoma epidermóide de língua ou lábio, carcinoma espinocelulares múltiplos e sarcoma ósseo. Em Lundgaard *et al.* (2021), a partir do estudo de modelos de dose-resposta, estimaram a ocorrência de efeitos tardios como infarto do miocárdio, doenças cardiovasculares, cânceres subsequentes de estômago, câncer de tireoide, câncer de mama e câncer de pulmão. Na análise, obtiveram que os riscos advindos da radioterapia em pacientes infantojuvenis foram significativamente maiores em relação aos pacientes adultos.

No trabalho de Kroll *et al.* (1994), verificou-se 236 pacientes tratados com radioterapia para doenças malignas, ao longo 14,5 anos. Os efeitos a longo prazo da irradiação consistiram em alterações cutâneas atróficas em 30% dos pacientes, deficiência endócrina em 21%, deformidade óssea em 40% e malignidades subsequentes em 7%.

No trabalho de Dörr *et al.* (2013), estudou-se as sequelas tardias nos ossos e tecidos moles em 146 pacientes submetidos à radioterapia para tronco ou extremidades, na infância. Problemas nos ossos e tecidos moles foram identificados em 75 pacientes, onde em sua maioria eram crianças que foram tratadas com menos de 6 anos de idade. Para pacientes tratados com idade superior a 6 anos, apenas as doses maiores que 35 Gy causaram alterações nos ossos e nos tecidos moles.

No trabalho de Escalas *et al.* (2015), objetivou-se estudar os efeitos tardios em consequência da radiação na coluna, por radioterapia, em 18 pacientes com idade média de 2,8 anos, quando submetidos ao tratamento. Foram relatadas anomalias musculares em 81% dos pacientes e, 15 pacientes foram avaliados por radiografia, onde constou-se escoliose e lordose lombar em 67% desses pacientes e cifose torácica anormal em 73%. Por ressonância magnética foram analisados 16 pacientes, e obteve-se anomalias na medula óssea em 63% pacientes, e anomalias na placa discal e discopatia em 75%.

No trabalho de Balcerska *et al.* (1998), avaliaram-se duas crianças com leucemia linfoblástica aguda, sendo uma menina e um menino. A menina apresentou insuficiência tireoidiana, deficiência do hormônio do crescimento e hipogonadismo hipergonadotrófico, já para o menino, identificaram hipogonadismo com baixa concentração sérica de testosterona.

Ferris *et al.* (2018) relataram os resultados a longo prazo da radioterapia infantojuvenil para 23 pacientes diagnosticados com neuroblastoma, sendo observados escoliose em 5 pacientes, hipodontia em 1, hipoplasia muscular em 3 e anormalidades do crescimento do campo vertebral em 16 pacientes.

Na análise de toxicidades tardias realizada por Childs *et al.* (2012) em pacientes com rabdomiossarcoma parameningeo, com idade mediana de 3,4 anos durante o tratamento, foram relatadas deficiência no crescimento, endocrinopatias, hipoplasia facial leve, cárie nos dentes e congestão sinusal crônica.

Vinte e nove pacientes com glioma, com idade média de 9,8 anos, durante tratamento radioterápico foram acompanhados ao longo de uma média de 17,8 anos por Williams *et al.* (2018), em que foram observadas toxicidades tardias de grau grave em

65% dos pacientes, sendo a deficiência cognitiva o evento adverso mais comum, correspondendo a 30% dos pacientes analisados.

Greenberger *et al.* (2014), também, estudaram eventos adversos para crianças com glioma tratadas com radioterapia, no entanto, com ênfase na verificação de efeitos neurocognitivos, endócrinos e visuais. Como resultado, verificaram declínios neurocognitivos em crianças menores que 7 anos e incidência de endocrinopatia.

Já no trabalho de Jazmati *et al.* (2021), foram analisados pacientes tratados com radioterapia para tratamento de neuroblastoma, com média de idade de 3,4 anos e, não foi verificado nenhum efeito adverso ao longo de 5 anos.

No trabalho desenvolvido por Materazzo *et al.* (2017), 53 pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia com uso das drogas doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (protocolo ABVD) para linfoma de Hodgkin, apresentaram a longo prazo, insuficiência aórtica em 9% dos pacientes, alterações valvares em 41% e insuficiência mitral em 28%.

Por fim, no trabalho de Deck *et al.* (2019), foram analisados 3 pacientes submetidos à SBRT, com idades de 9,11 e 21 anos, diagnosticados com rabdóide, sarcoma de Ewing e tumor de Wilms, respectivamente. Apenas, foi verificado uma fratura na coluna de grau 2, na paciente de 9 anos com rabdóide.

A fim de analisar os efeitos tardios em comum nos trabalhos que estudaram a radioterapia pediátrica para câncer de Leucemia, fez-se o gráfico 1, que relata as toxicidades tardias em comum apresentadas nos estudos de Balcerska *et al.* (1998), Piette *et al.* (2020) e Freycon *et al.* (2019).

Gráfico 1: Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Leucemia



Fonte: A autora (2023).

Observando-se o gráfico, nota-se que 100% dos trabalhos relataram deficiência do hormônio de crescimento e mal funcionamento das gônadas como efeitos tardios nos pacientes pediátricos, e 67% desses trabalhos observaram problemas cardíacos.

Para analisar os efeitos tardios em comum nos trabalhos que estudaram a radioterapia pediátrica para Glioma, fez-se o gráfico 2, que relata as toxicidades tardias em comum apresentadas nos estudos de Williams *et al.* (2018), Greenberger *et al.* (2014) e Merchant *et al.* (2009).

Gráfico 2: Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Glioma



Fonte: A autora (2023).

Analisando-se o gráfico 2, nota-se que 100% dos trabalhos relataram deficiência cognitiva como efeito tardio nos pacientes pediátricos e 67% desses trabalhos observaram problemas endócrinos.

A fim de analisar os efeitos tardios em comum nos trabalhos que estudaram a radioterapia pediátrica para Sarcomas, fez-se o gráfico 3, que relata as toxicidades tardias em comum apresentadas nos estudos de Paulino *et al.* (2004), Fiorillo *et al.* (1999), Childs *et al.* (2012), Tinkle *et al.* (2020) e Deck *et al.* (2019).

Gráfico 3: Análise das toxicidades tardias em radioterapia para Sarcomas



Fonte: A autora (2023)

Observando-se o gráfico 3, nota-se que 80% dos trabalhos relataram problemas endócrinos como efeitos tardios nos pacientes pediátricos, e 60% desses trabalhos observaram problemas oculares.

Por fim, analisou-se perante todos os trabalhos estudados que 26% deles relataram neoplasias benignas ou malinas subsequentes, advindas da radioterapia.

6. CONCLUSÃO

A radioterapia é uma modalidade médica necessária e, muitas vezes indispensável quando se trata de tratamento oncológico. O tratamento radioterápico pode curar ou causar remissão do câncer, contudo, os efeitos adversos causados pela radiação ionizante podem estar presentes nos pacientes tratados.

Por meio dos resultados e discussões apresentados neste trabalho, observa-se que as toxicidades tardias tiveram taxas acentuadas de gravidade conforme o aumento da dose nos pacientes. No entanto, estudos que empregaram menores valores de doses de radiação, também relataram diversos efeitos adversos induzidos pela radiação. As técnicas radioterápicas são de extrema importância para uma entrega de dose mais precisa nas células cancerígenas e para preservar órgãos saudáveis. Os efeitos a longo prazo da radioterapia variaram conforme o tipo de câncer a ser tratado. Portanto, os efeitos tardios advindos da radioterapia para pacientes pediátricos não dependem só da dose, mas também do tipo de câncer, do local irradiado e da técnica escolhida para o tratamento.

É relevante a realização de trabalhos e estudos perante o uso da radioterapia em crianças, uma vez que essas são as pessoas mais radiosensíveis. É de suma importância também, que os profissionais envolvidos no tratamento utilizem de protocolos mais adequados em qualquer tipo de tratamento do câncer pediátrico, uma vez que as incidências de efeitos tardios mostram altas taxas de ocorrência e gravidade.

Em vista de todos os efeitos adversos, tanto agudos quanto tardios, traumas psicológicos e dificuldades de realização de tarefas rotineiras e escolares, assim, como dificuldade psicológica ao ser submetido ao tratamento de câncer, é, também, extremamente necessário a criação de redes de apoio para pacientes infantojuvenis, com intuito de auxiliá-los durante o tratamento e, ao longo dos anos, nas dificuldades acarretadas pelo uso da radiação ionizante, que diminuem suas qualidades de vida.

REFERÊNCIAS

- A.C Camargo Cancer Center. **Tudo sobre Câncer**. Disponível em: <<https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/tudo-sobre-radioterapia>>. Acesso em 8 de janeiro de 2023.
- Balagamwala, E.H.; Stockham, A.; Macklis, R.; Singh, A.D. **Introduction to Radiotherapy and Standard Teletherapy Techniques**. Dev Ophthalmol. 2013; 52:114. doi: 10.1159/000351045. Epub 2013 agosto 26. PMID: 23989123.
- Balcerska, A.; Birkholz, D. **Late effects of chemo- and radiotherapy in two children treated for acute lymphoblastic leukemia**. Wiad Lek. 1998;51 Suppl 4:289-95. Polish. PMID: 10731986.
- Berger, T.; Noble, D. J.; Shelley, L. E. A.; Hopkins, K. I.; McLaren, D. B.; Burnet, N. G.; Nailon, W. H. **50 years of radiotherapy research: Evolution, trends and lessons for the future**. Radiother Oncol. 2021 Dec; 165:75-86. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.026. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34619236.
- Bölling, T.; Könemann, S.; Ernst, I.; Willich, N. **Late effects of thoracic irradiation in children**. **Strahlenther Onkol**. 2008 Jun;184(6):289-95. doi: 10.1007/s00066-008-1842-2. PMID: 18535803.
- Bushong, S. **Ciência radiológica para tecnólogos**. Elsevier Health Sciences, 2011. Disponível em: <<https://marcelogb10.files.wordpress.com/2017/09/cic3aancia-radiolc3b3gica-bushong.pdf>> . Acesso em 10 de janeiro de 2023.
- Canteras, M. M. **Radiocirurgia**. Revista Neurociências, v. 13, n. 4, p. 190-195, 2005.
- Cardoso, M. J. D. **Estudo dosimétrico para implementação da técnica radioterapêutica Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)**. 2011. Tese de Doutorado. FCT-UNL.
- Cheuk, D.K.; Billups, C.A.; Martin, M.G.; Roland, C.R.; Ribeiro, R.C.; Krasin, M.J.; Rodriguez-Galindo C. **Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma**. Cancer. 2011 Jan 1;117(1):197-206. doi: 10.1002/cncr.25376. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20737561; PMCID: PMC2994981.
- Childs, S. K.; Kozak, K. r.; Friedmann, A. M.; Yeap, B. Y.; Adams, J.; Macdonald, S. M.; Liebsch, N. J.; Tarbell, N. J.; Yock, T. I;. **Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects**. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Feb 1;82(2):635-42. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.048. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377294; PMCID: PMC3290917.
- Christopherson, K. M.; Rotondo, R. L.; Bradley, J. A.; Pincus, D. W.; Wynn, T. T.; Fort, J. A.; Morris, C. G.; Mendenhall, N. P.; Marcus, R. B. J.; Indelicato, D. J. **Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma**. **Acta Oncol**. 2014 Apr;53(4):471-80. doi: 10.3109/0284186X.2013.862596. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24564687.

Coura, C. F.; Modesto, P.C.; **Impact of late radiation effects on cancer survivor children: an integrative review**. Einstein (São Paulo) [online]. 2016, v. 14, n. 1 pp. 71-76. Disponível em: Epub 21 Ago 2015. ISSN 2317-6385. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3102>.

Deck, J.; Eastwick, G.; Sima, J.; Raymond, A.; Bogart, J.; Aridgides, P. **Efficacy and tolerability of stereotactic body radiotherapy for lung metastases in three patients with pediatric malignancies**. Onco Targets Ther. 2019 May 15;12:3723-3727. doi: 10.2147/OTT.S194812. PMID: 31190873; PMCID: PMC6526915

Dörr, W.; Kallfels, S.; Herrmann, T. **Late bone and soft tissue sequelae of childhood radiotherapy. Relevance of treatment age and radiation dose in 146 children treated between 1970 and 1997**. Strahlenther Onkol. 2013 Jul;189(7):529-34. doi: 10.1007/s00066-013-0361-y. Epub 2013 May 25. PMID: 23703403.

Einstein. **Radioterapia guiada por imagem IGRT e Gating**. Disponível em: <<https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/radioterapia-guiada-imagem>>. Acesso em 9 de janeiro de 2023.

Escalas, C.; Bourdet, C.; Fayech, C.; Demoor-Goldschmidt, C. **Effets à long terme de la radiothérapie sur le rachis - Résultats d'une cohorte monocentrique de patients adultes guéris d'un cancer pédiatrique symptomatiques au plan rachidien et revue de la littérature [Long-term effects of radiation on the spine - Results of a cohort of symptomatic survivors of childhood and review of the literature]**. Bull Cancer. 2015 Jul-Aug;102(7-8):684-90. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.03.008. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25869962.

Feliciano, S.; Valadares, M.; Santos, M. de O.; Pombo-De-Oliveira, M.S.; **Incidência e mortalidade por câncer entre crianças e adolescentes: uma revisão narrativa**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 64, n. 3, p. 389-396, 2018.

Fernandes, T. F. C. **Estudos de cálculos dosimétricos em tratamentos com o equipamento Gamma Knife**. 2019. Tese de Doutorado. Instituto Superior de Engenharia de Lisboa-Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

Ferris, M. J.; Tian, S.; Switchenko, J. M.; Madden, N. A.; Eaton, B. R.; Esiashvili, N. **Musculoskeletal outcomes and the effect of radiation to the vertebral bodies on growth trajectories for long-term survivors of high-risk neuroblastoma**. J Radiat Oncol. 2018 Jun;7(2):187-193. doi: 10.1007/s13566-018-0349-4. Epub 2018 Mar 29. PMID: 34178250; PMCID: PMC8225230.

Filbin, M.; Monje, M. **Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer**. Nat Med. 2019 Mar;25(3):367-376. doi: 10.1038/s41591-019-0383-9. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842674; PMCID: PMC6631320.

Fiorillo, A.; Migliorati, R.; Vassal, P.; Canale, G.; Tranfa, F.; Fariello, I.; De Chiara, C.; D'amore, R.; Muto, P.; Bonavolontà, G.; **Radiation late effects in children treated for orbital rhabdomyosarcoma**. Radiother Oncol. 1999 Nov;53(2):143-8. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00137-1. PMID: 10665792.

Freycon, F.; Casagranda, L.; Trombert-Paviot, B. **The impact of severe late-effects after 12 Gy fractionated total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation for childhood leukemia (1988- 2010)**. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Mar;36(2):86-102. doi: 10.1080/08880018.2019.1591549. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30978121.

Gil, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5.ed. São Paulo: Atlas, 1999.
Greenberger, B. A.; Pulsifer, M. B.; Ebb, D. H.; Macdonald, S. M.; Jones, R. M.; Butler, W. E.; Huang, M. S.; Marcus, K.J.; Oberg, J A.; Tarbell, N. J.; Yock, T. J. **Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1060-1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25035209.

Indelicato, D. J.; Bradley, J. A.; Rotondo, R. L.; Nanda, R. H.; Logie, N.; Sandler, E. S.; Aldana, P. R.; Ranalli, N. J.; Beier, A. D.; Morris, C. G.; Mendenhall, N. P. **Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma**. *Acta Oncol*. 2018 May; 57(5):644-648. doi: 10.1080/0284186X.2017.1413248. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29239262.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade**. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. –Rio de Janeiro: INCA, 2016.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. –Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Câncer Infantojuvenil**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>>. Acesso em 9 de janeiro de 2023.

Instituto Vencer o Câncer. **Radioterapia**. São Paulo: Copyright, 2018. Disponível em: <<https://www.vencerocancer.org.br/cancer/tratamento/radioterapia/?catsel=tipos-de-cancer>>. Acesso em: Acesso em 9 de janeiro de 2023.

Jazmati, D.; Butzer, S.; Hero, B.; Ahmad Khalil, D.; Merta, J.; Bäumer, C.; Plum, G.; Fuchs, J.; Koerber, F.; Steinmeier, T.; Peters, S.; Doyen, J.; Thole, T.; Schmidt, M.; Blasé, C.; Tippelt, S.; Eggert, A.; Schwarz, R.; Simon, T.; Timmermann, B. **Proton Beam Therapy for Children With Neuroblastoma: Experiences From the Prospective KiProReg Registry**. *Front Oncol*. 2021 Jan 20;10:617506. doi: 10.3389/fonc.2020.617506. PMID: 33552991; PMCID: PMC7855697.

Kroll, S. S.; Woo, S. Y.; Santin, A.; Zietz, H.; Ried, H. L.; Jaffe, N.; Larson, D. L. **Long-term effects of radiotherapy administered in childhood for the treatment of malignant diseases**. *Ann Surg Oncol*. 1994 Nov;1(6):473-9. doi: 10.1007/BF02303612. PMID: 7850553.

Lundgaard, A.Y.; Hjalgrim, L.L.; Rechner, L.A.; Lundeman, M.; Brodin, N.P.; Joergensen, M.; Specht, L.; Maraldo, M.V **The risk of late effects following pediatric and adult radiotherapy regimens in Hodgkin lymphoma.** *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]*. 2021 agosto;197(8):711-721. DOI: 10.1007/s00066-020-01721-w. PMID: 33300098.

Lundgren, M. S. F. S. **Dosimetria em radiocirurgia para tumores cerebrais.** 2011. 93f. 2010. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado) Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

Machado, M. M. **Radioterapia no câncer de próstata: uma análise dosimétrica comparativa das técnicas de radioterapia.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Radioterapia) - Instituto Nacional de Câncer, Rio Janeiro, 2022.

Materazzo, C.; Massimino, M.; Schiavello, E.; Podda, M.; Gandola, L.; Cefalo, G.; Catania, S.; Meazza, C.; Moschetti, I.; Terenziani, M. **Clinical and subclinical cardiac late effects in pediatric Hodgkin's lymphoma survivors.** *Tumori*. 2017 Nov 23;103(6):566-571. doi: 10.5301/tj.5000670. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28708228.

Mehta, R.S.; Suhag, V.; Semwal, M.; Sharma, N.; **Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances.** *Med J Armed Forces India*. 2010 Apr;66(2):158-62. doi: 10.1016/S0377-1237(10)80132-7. Epub 2011 Jul 21. PMID: 27375326; PMCID: PMC4920949.

Merchant, T.E.; Conklin, H.M.; Wu, S.; Lustig, R.H.; Xiong, X. **Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits.** *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3691-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.2738.

National Cancer Institute (NCI). **Late Effects of Treatment for Childhood Cancer.** Disponível em: < <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-pdq> >. Acesso em 10 de janeiro de 2023.

Okuno, E.; Yoshimura, E. **Física das Radiações.** 1ª edição. São Paulo: Oficina de Textos, 2010.

Palmer, J. D.; Tsang, D. S.; Tinkle, C. L.; Olch, A. J.; Kremer, L. C. M; Ronckers, C. M.; Gibbs, I. C.; Constine, L. S. **Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship.** *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68 Suppl 2:e28349. doi: 10.1002/pbc.28349. PMID: 33818893.

Paulino, A. C. **Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Sep 1;60(1):265-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.001. PMID: 15337565.

Paulino, A. C.; Wen, B. C.; Brown, C. K.; Tannous, R.; Mayr, N. A; Zhen, W. K.; Weidner, G. J.; Hussey, D. H. **Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1239-46. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00534-9. PMID: 10725637.

Pereira, A. J.; Daniliauskas, M.; Lopes, R. M.; Haddad, G. P.; Cruz, J. C.; Martins, H. L. **Manual para técnicos em radioterapia**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2000.

Piette, C.; Suciú, S.; Bertrand, Y.; Uyttebroeck, A.; Vandecruys, E.; Plat, G.; Paillard, C.; Pluchart, C.; Sirvent, N.; Maurus, R.; Poirée, M.; Simon, P.; Ferster, A.; Hoyoux, C.; Mazingue, F.; Paulus, R.; Freycon, C.; Thomas, C.; Philippet, P.; Gilotay, C.; Van Der Werff Ten Bosch, J.; Rohrlích, Ps.; Benoit, Y. **Long-term outcome evaluation of medium/high risk acute lymphoblastic leukaemia children treated with or without cranial radiotherapy in the EORTC 58832 randomized study**. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):351-362. doi: 10.1111/bjh.16337. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31837008.

Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). **Radioterapia estereotática fracionada corporéa ou extracraniana (SBRT)**. Disponível em: <<https://sbradioterapia.com.br/restrito/radioterapia-estereotatica-fracionada-corporea-ou-extracraniana-sbrt/>>. Acesso em: 9 de janeiro de 2023.

Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). **Radioterapia guiada por imagem (IGRT)**. Disponível em: <<https://sbradioterapia.com.br/restrito/radioterapia-guiada-por-imagem-igrt/>>. Acesso em: 9 de janeiro de 2023.

Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT). **Técnicas de radioterapia**. Disponível em: <<https://sbradioterapia.com.br/cientifico/tecnicas-de-radioterapia/>>. Acesso em: 8 de janeiro de 2023.

Steliarova-Foucher, E.; Colombet, M.; Ries, L. A. G.; Moreno, F.; Dolya, A.; Bray, F.; Hesselíng, P.; Shin, H. Y.; Stiller, C.A. **International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study**. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731. Cited in: PubMed; PMid: 284109.

Tauhata, L.; Salati, P. A. I.; Prinzio, R. D.; Prinzio, A. R. D. **Radioproteção e dosimetria: fundamentos**. Rio de Janeiro: Instituto de Radioproteção e dosimetria (IRD), revisão, 2014.

Teoh, M.; Clark, C. H.; Wood, K.; Whitaker, S.; Nisbet, A. **Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice**. *Br J Radiol.* 2011 Nov;84(1007):967-96. doi: 10.1259/bjr/22373346. PMID: 22011829; PMCID: PMC3473700.

Tinkle, C. L.; Pappo, A.; Wu, J.; Mao, S.; Hua, C.H.; Shulkin, B.L.; McCarville, M.B.; Kaste, S.C.; Davidoff, A.M.; Bahrami, A.; Green, D.M.; Ness, K.K.; Merchant, T.E.; Spunt, S.L.; Krasin, M.J. **Efficacy and Safety of LimitedMargin Conformal Radiation Therapy for Pediatric Rhabdomyosarcoma: Long-Term Results of a Phase 2 Study**. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 May 1;107(1):172-180. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.011. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31987969; PMCID: PMC7668436.

Watanabe, É. Y. **Comparação da técnica de radioterapia em arco modulada volumetricamente (VMAT) em relação à técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) para tumores de próstata e cabeça e pescoço.** 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

Williams, N. L.; Rotondo, R. L.; Bradley, J. A.; Pincus, D. W.; Fort, J. A.; Wynn, T.; Morris, C. G.; Mendenhall, N. P.; Indelicato, D. J. **Late Effects After Radiotherapy for Childhood Low-grade Glioma.** *Am J Clin Oncol.* 2018 Mar;41(3):307-312. doi: 10.1097/COC.0000000000000267. PMID: 26808258.

Xavier, A. M.; Lima, A. G.; Vigna, C. R. M.; Verbi, F. M.; Bortoleto, G. G.; Goraieb, K.; Collins, C. H.; Bueno, M. I. M. S. **Marcos da história da radioatividade e tendências atuais.** *Química Nova* [online]. 2007, v. 30, n. 1, pp. 83-91. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100019>>.