

A atividade física como auxílio para o fortalecimento do organismo de crianças com leucemia

Physical activity as aid to strengthen the organism of children with leukemia

La actividad física como ayuda para fortalecer el organismo de los niños con leucemia

Luciana Maria Carmona Mendes^{1*}, Thiago Henrique de Senne¹, Vitória Fávero¹, Danyelle Oliveira Toledo¹.

RESUMO

Objetivo: Verificar se o condicionamento e exercício físico contribuem diretamente na qualidade de vida e tratamento de leucemia em crianças. **Métodos:** Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo, transversal, dos casos de leucemia infantil no Estado de São Paulo, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 1 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020. Foram incluídas as vertentes cor/raça, sexo e faixa etária. O levantamento dos dados foi realizado no programa TabNet do DATASUS, de acordo com as internações no Estado de São Paulo. **Resultados:** A raça branca apresentou 11.626 casos. Em relação ao sexo, o sexo masculino obteve o maior índice, apresentando 10.325 casos e o sexo feminino 8.041 casos. A faixa etária de 5 a 9 anos apresentou o maior índice de internação, com 6.475 casos. **Conclusão:** Ao mesmo tempo, que a Organização Mundial da Saúde reconhece que a atividade física é uma prioridade de saúde pública, não há evidências que apontem a eficácia dos exercícios e intervenções de exercícios para crianças em tratamento de câncer, mas são necessárias pesquisas para apoiar cientificamente essa relação.

Palavras-chave: Leucemia, Crianças, Atividade física.

ABSTRACT

Objective: Check whether fitness and exercise directly contribute to the quality of life and treatment of leukemia in children. **Methods:** A quantitative, descriptive, cross-sectional study of childhood leukemia cases in the State of São Paulo, reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN), from January 1, 2016 to December 31, 2020, was carried out. color/race, sex and age ranges are included. Data were collected using the DATASUS TabNet program, according to hospitalizations in the State of São Paulo. **Results:** The white race had 11,626 cases. In relation to sex, men had the highest rate, with 10,325 cases and women, 8,041 cases. The age group from 5 to 9 years had the highest rate of hospitalization, with 6,475 cases. **Conclusion:** Although the World Health Organization recognizes that physical activity is a public health priority, there is no evidence to point to the effectiveness of exercise and exercise interventions for children undergoing cancer treatment, but research is needed to scientifically support this relationship.

Key words: Leukemia, Kids, Physical activity.

RESUMEN

Objetivo: Compruebe si la forma física y el ejercicio contribuyen directamente a la calidad de vida y al tratamiento de la leucemia en los niños. **Métodos:** Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, transversal de casos de leucemia infantil en el Estado de São Paulo, reportados en el Sistema de Información de Enfermedades Notificables (SINAN), del 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020. Color /raza, se

¹ Universidade de Franca, Franca – SP. *E-mail: luciana_mcm@hotmail.com

incluyen rangos de sexo y edad. Los datos fueron recolectados mediante el programa DATASUS TabNet, según hospitalizaciones en el Estado de São Paulo. **Resultados:** La raza blanca tuvo 11.626 casos. En cuanto al sexo, los hombres presentaron la tasa más alta, con 10.325 casos y las mujeres, 8.041 casos. El grupo de edad de 5 a 9 años presentó la mayor tasa de hospitalización, con 6.475 casos. **Conclusión:** Si bien la Organización Mundial de la Salud reconoce que la actividad física es una prioridad de salud pública, no hay evidencia que apunte a la efectividad de las intervenciones de ejercicio y ejercicio para niños que se someten a tratamiento contra el cáncer, pero se necesita investigación para respaldar científicamente esta relación.

Palabras clave: Leucemia, Niños, Actividad física.

INTRODUÇÃO

A leucemia é o câncer infantil mais comum no mundo, correspondendo a 30% de todos os tumores que ocorrem abaixo dos 15 anos (SILVA REG, et al., 2021). A leucemia é uma patologia da celularidade branca, maligna, na maioria das vezes de etiologia obscura. Sua particularidade é o montante de células enfermas na medula óssea, em suprimento das células sanguíneas normais. A medula óssea é o local conhecido como cavidade óssea, onde as células sanguíneas são sintetizadas. É composta por células produtoras de glóbulos brancos (leucócitos), glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócitos) e plaquetas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde (2021) na leucemia, as células sanguíneas imaturas sofrem mutações genéticas que as transformam em células cancerosas. Esta célula anormal não funciona corretamente, ela se multiplica mais rápido do que as células normais e morre com menos frequência. Desta forma, as células sanguíneas saudáveis na medula óssea são substituídas por células cancerosas anormais. Existem mais de 12 tipos de leucemia e quatro tipos principais: Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC).

As leucemias podem ser agrupadas de acordo com a rapidez com que a doença progride e se torna grave. Nesse sentido, a doença pode ser crônica (geralmente piora lentamente) ou aguda (geralmente piora rapidamente). Na leucemia crônica, as células leucêmicas ainda podem fazer algum trabalho para os glóbulos brancos normais. De forma lentamente, a leucemia crônica piora. À medida que o número de células leucêmicas aumenta, pode ocorrer linfadenopatia (ínguas) ou infecção. Quando aparecem, os sintomas são leves e pioram gradualmente. As células de leucemia aguda não podem completar nenhum trabalho das células sanguíneas normais. O número de células leucêmicas aumenta rapidamente e a doença piora em um curto período de tempo (GORDON CM, et al., 2014).

De acordo com Gurney JG, et al. (2014) as leucemias também podem ser agrupadas de acordo com os tipos de glóbulos brancos que afetam: linfócitos e mielóides. Essas células que afetam os linfócitos são chamadas de linfóides, linfócitos ou linfoblastos. As leucemias que afetam as células mielóides são chamadas de células mielóides ou mieloblastos.

Combinando as duas classificações, há quatro tipos mais comuns de leucemia, sendo elas: Leucemia linfocítica crônica: atinge os linfócitos, se desenvolvendo mais lentamente. Grande parte das pessoas diagnosticadas com esta doença tem mais de 55 anos de idade, sendo raro o acometimento em crianças. A Leucemia mielóide crônica atinge as células mielóides, se desenvolvendo lentamente e afetando principalmente pessoas adultas. A Leucemia linfocítica aguda atinge os linfócitos e se deteriora rapidamente, sendo a forma mais comum em crianças, mas também acomete os adultos e a leucemia mielóide aguda atinge as células mielóides, progredindo rapidamente, ocorrendo em adultos e crianças, mas a incidência aumenta com o passar da idade (SANCHES FL, et al., 2015).

Nos últimos 50 anos, houve progresso no tratamento de crianças com leucemia, a taxa de cura atingiu cerca de 80% e o número de sobreviventes aumentou drasticamente. Essa população representa um risco aumentado de comorbidades associadas ao tratamento e à própria doença (GURNEY JG, et al., 2014).

As alterações no metabolismo ósseo e na composição corporal são consideradas reações adversas importantes em estágio final e são uma causa óbvia de doença nessa população, incluindo dor, fraturas, diminuição da Densidade Mineral Óssea (DMO) e dano crônico à função óssea. A exposição a corticosteroides, metotrexato, mercaptopurina e radioterapia estão associadas à baixa ingestão de cálcio, redução da atividade física e obesidade são alguns dos fatores que contribuem para a baixa DMO. Embora os pacientes possam recuperar a massa óssea perdida após o tratamento, ainda existem alguns pacientes que não conseguem atingir seu potencial máximo de ganho de DMO e têm defeitos ósseos óbvios (WATSKY MA, et al., 2014).

Para Beulertz J, et al. (2016) opções de tratamento aprimoradas aumentaram a taxa de sobrevivência da oncologia pediátrica. Infelizmente, as crianças que sobrevivem ao câncer correm maior risco de doenças adversas, efeitos físicos e psicossociais devido à doença e/ou seus medicamentos. A ocorrência desses efeitos tardios pode ser exacerbada pelas atividades típicas de baixo nível que ocorrem na infância.

Por outro lado, pesquisas mostram que a prática de exercícios físicos regulares pode trazer vários benefícios, desde a prevenção e tratamento de doenças até a promoção da saúde. O treinamento físico é uma forma de exercício de atividade física em que os indivíduos melhoram as funções musculoesqueléticas e metabólicas, melhorando a força muscular, potência, resistência cardiovascular, muscular e flexibilidade. Os benefícios relacionados à saúde dessa abordagem incluem melhorias nas características psicobiológicas e metabólicas (SCHADLER KL, et al, 2018).

Estudos nacionais e internacionais vêm pesquisando sobre os efeitos positivos da prática de exercícios físicos para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, assim como os aspectos físicos e psicológicos, diante disso, surgiu o interesse em resgatar da literatura científica por meio de revisão sistemática, resultados de pesquisas que procuram responder o seguinte questionamento: Como o condicionamento e exercício físico pode contribuir positivamente para o tratamento de leucemia infantil?

O presente estudo teve por objetivo verificar se o condicionamento e exercício físico contribui diretamente na qualidade de vida e tratamento de leucemia em crianças.

MÉTODOS

Esta pesquisa inclui uma revisão abrangente da literatura. A abordagem integrada visa sintetizar uma compreensão de tópicos críticos de pesquisa. Baseia-se no fornecimento de informações abrangentes de diferentes estudos, promovendo a diversidade de avaliação, desde a determinação dos temas e a seleção de hipóteses, a definição de critérios de exclusão e a seleção das informações necessárias no artigo. Por sua vez, os métodos qualitativos fornecem orientação para o desenvolvimento e compreensão das informações de interesse, exigindo que os pesquisadores comecem a interpretação quando os dados são coletados (VIEIRA, et al, 2020).

Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo, transversal, dos casos de leucemia infantil no Estado de São Paulo, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 1 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2020. Foram incluídas as vertentes cor/raça, sexo e faixa etária. O levantamento dos dados foi realizado no programa TabNet do DATASUS, de acordo com as internações no Estado de São Paulo.

RESULTADOS

Identifica-se na **Tabela 1**, internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Cor/raça de 2016 a 2020, que a raça branca apresentou 11.626 casos, em seguida foi a raça parda com 5.172 casos. Em terceiro lugar ficou a raça preta com 568 casos. A raça amarela obteve 70 casos, a raça amarela apresentou somente 1 caso. E a raça sem informação declarou 929 casos, totalizando 18.366 crianças que ficaram internadas por conta da doença. Segundo o Censo de 2010 (IBGE) 63,9% da população de São Paulo é branca, 29,1% são pardos, 5,5% pretos, 1,4% amarelo e 0,1% indígena.

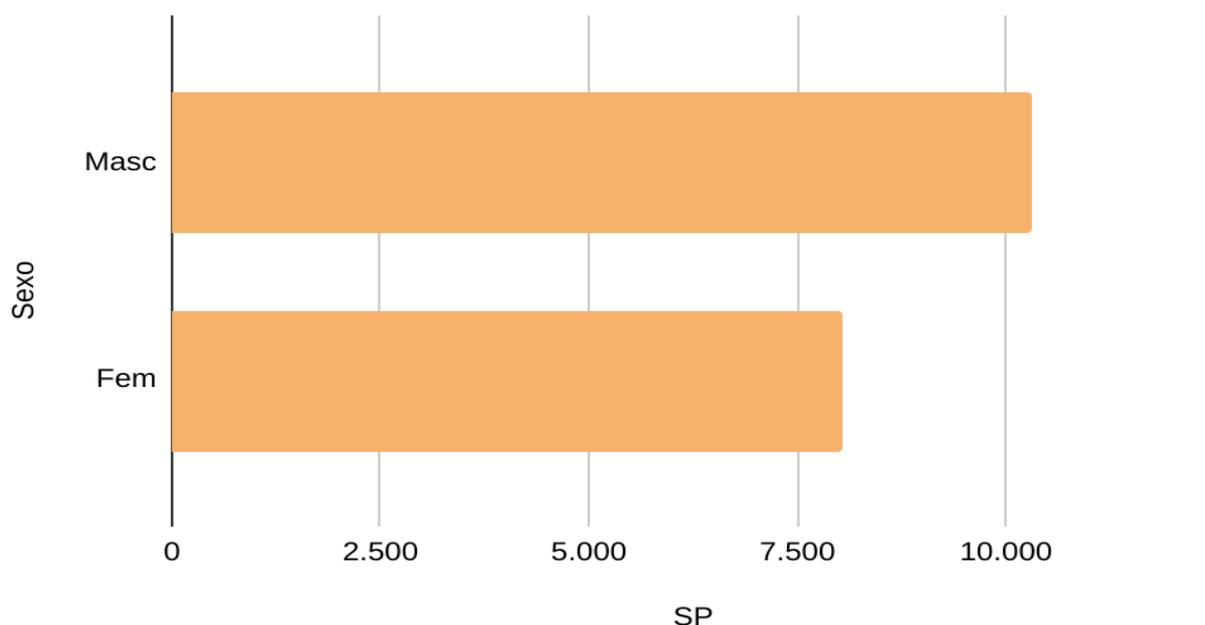
Tabela 1 - Internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Cor/raça de 2016 a 2020.

Cor/raça	SP
Branca	11.626
Preta	568
Parda	5.172
Amarela	70
Indígena	1
Sem informação	929
Total	18.366

Fonte: Mendes LMC, et al., 2021; dados extraídos do DATASUS, 2021.

Observa-se, no **Gráfico 1**, internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Sexo de 2016 a 2020. O sexo masculino obteve o maior índice, apresentando 10.325 casos e o sexo feminino 8.041 casos.

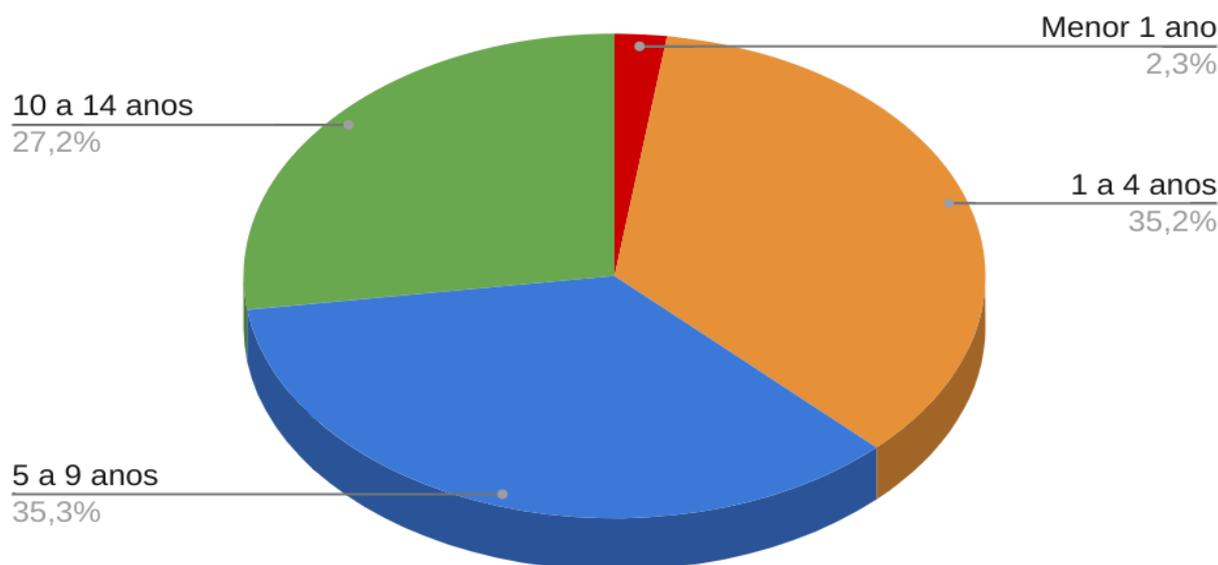
Gráfico 1 - Internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Sexo de 2016 a 2020.



Fonte: Mendes LMC, et al., 2021; dados extraídos do DATASUS, 2021.

Segundo Silva FF e Latorre MRDO (2020) a leucemia é mais comum em meninos, com uma proporção de sexo (masculino/feminino) de 1: 3 e geralmente ocorre entre 2 a 9 anos de idade. Verifica-se no **Gráfico 2**, internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Faixa etária de 2016 a 2020. Segundo estes dados, o grupo com faixa etária de 5 a 9 anos apresentou o maior índice de internação, com 6.475 casos. Já a idade menor que 1 ano apresentou 417 casos. A idade de 1 a 4 anos obteve 6.474 casos e de 10 a 14 anos mostrou 5.000 casos. De acordo com a estimativa de leucemia de 2014 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a taxa de casos novos por 100 mil pacientes é de 5,20 para homens e 4,24 para mulheres (BRITO JUNIOR LC, et al., 2015).

Gráfico 2 - Internações de Leucemia Infantil por Unidade da Federação (São Paulo) segundo Faixa etária de 2016 a 2020.



Fonte: Mendes LMC, et al., 2021; dados extraídos do DATASUS, 2021

DISCUSSÃO

A leucemia é o tipo de câncer mais comum em crianças e adolescentes, sendo a forma aguda da doença responsável por aproximadamente 97% dos casos. O tipo mais comum de leucemia em crianças e adolescentes é a linfóide aguda. A leucemia mieloide aguda é mais comum em adultos. A incidência de leucemia é estimada em 3 a 4 casos por 100.000 crianças menores de 15 anos, com pico de incidência na faixa etária de 2 a 5 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP), 2021).

Uma pesquisa conduzida pela American Cancer Society usando dados do programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostrou que a taxa de sobrevivência pediátrica de 5 anos para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) aumentou de 57% em 1975-1979, considerando pacientes com menos de 19 anos de idade para 90% do período 2003-2009 (WARD E, et al., 2014).

Segundo Saraiva DCA, et al. (2018) a taxa de mortalidade da leucemia infantil, especialmente a LLA, vem diminuindo nos países europeus, nos Estados Unidos e no Japão, resultado do progresso contínuo do tratamento. Na América Latina, a tendência da mortalidade por leucemia mostra que o declínio na maioria dos países é comparável à tendência nas regiões de alta renda.

Nos últimos dez anos, as intervenções médicas para a doença melhoraram significativamente, com uma taxa de 90,4%, representando uma sobrevivência de 5 anos. Apesar desse progresso, as crianças ainda apresentam alguns efeitos adversos na função motora durante e após o tratamento, e esses efeitos continuarão na adolescência e na idade adulta (FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS, 2010). É importante entender como otimizar a função motora e a atividade física de crianças com leucemia durante e após a quimioterapia para melhorar a saúde e a qualidade de vida dessas crianças (COOMBS A, et al., 2020).

Segundo Oliveira E, et al. (2016) ao longo dos anos, alguns esforços foram feitos para os melhores métodos de tratamento, como uma combinação de quimioterapia e radioterapia. No entanto, essas terapias

podem afetar a saúde e a qualidade de vida de diversas crianças por meio de uma variedade de efeitos colaterais, incluindo osteopenia, atrofia muscular, problemas cardiovasculares e cardiopulmonares e alterações no metabolismo. A terapia medicamentosa, como o tratamento com dexametasona e prednisona, pode causar alterações significativas na morfologia óssea e afetar o sistema musculoesquelético e neuromuscular.

A fisioterapia e as atividades esportivas estão conquistando cada vez mais a atenção da população oncológica pediátrica. O número de intervenções de exercícios e programas de fisioterapia estão em constante mudança, e há evidências de que podem aliviar a fadiga e outras deficiências graves que geralmente ocorrem durante o curso da doença, durante e após o tratamento. A melhor forma em relação à intensidade e duração da intervenção precisa ser customizada para aplicar a medicina de precisão e obter os melhores benefícios (SCHADLER KL et al., 2018).

Segundo Mostoufi-moab S e Halton J, (2014) crianças com leucemia são frequentemente afetadas por dores ósseas e musculoesqueléticas, especialmente nos membros, coluna e pelve, e distúrbios da marcha. Na verdade, a leucemia pode causar graves danos nas articulações e fraqueza dos ossos em todo o corpo, seguidos por uma redução na qualidade dos minerais ósseos e a destruição da homeostase mineral. Todos esses fenômenos são devidos a uma patologia comum chamada DMO diminuída (ZHOU F, et al., 2016).

Segundo relatos, durante o diagnóstico e tratamento da leucemia, os produtos solúveis das células malignas, como linfotóxina, interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF), influenciaram para a diminuição da remodelação óssea. O fator ativador de osteoclastos (OAF) pode ser a causa da desmineralização óssea também. O tratamento com corticosteróides e metotrexato reduz o desenvolvimento ósseo e aumenta a reabsorção óssea, resultando em uma perda líquida de mineral ósseo. Segundo relatos, o tratamento com glicocorticóides geralmente induz o acúmulo gradual de lipídios nas células ósseas e a apoptose das células ósseas, inibindo a diferenciação dos osteoblastos. À medida que o tratamento progride, a frequência e a gravidade dessas anormalidades aumentam e começam a diminuir após o término do tratamento, indicando que o tratamento da leucemia desempenha um papel na ocorrência de osteopenia (VITANZA NA, et al., 2015).

Para Simioni C, et al. (2018) devido aos avanços no diagnóstico e tratamento, a sobrevivência de crianças e adolescentes com câncer tem aumentado e há cada vez mais ênfase na necessidade de reabilitação para melhorar a função, independência, inclusão social e qualidade de vida. Os exercícios e a fisioterapia podem reduzir a deficiência grave que geralmente ocorre durante e após o tratamento do câncer. Estudos têm demonstrado que a prática de exercícios físicos tem impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes, assim como nos aspectos físicos e psicológicos.

Segundo Akyay A, et al. (2014) programas de exercícios e intervenções de atividade física têm sido estudados para prevenir defeitos ósseos em crianças recém-diagnosticadas. Dois outros métodos relacionados para estimular as atividades funcionais das crianças são os testes Timed Up and Down Stairs (TUDS) e Timed Up and Down Stairs (TUG).

O TUDS mede o tempo (em segundos) necessário para uma série de passos para cima e para baixo e precisa mover joelhos lesionados, quadris e tornozelos afetados pela osteonecrose. Este método geralmente envolve crianças e adolescentes entre 4 e 18 anos de idade. O TUG é uma intervenção semelhante para avaliar os estágios de atividade funcional de crianças saudáveis e com deficiência. Nesse caso, mede o tempo necessário para se levantar da posição sentada na cadeira e, a seguir, o paciente deve caminhar três minutos, virar-se e retornar à cadeira para sentar. Nesse teste, um dinamômetro portátil também é necessário para medir a fraqueza dessas crianças (AKYAY A, et al., 2014).

Em termos de autoestima, nível de condicionamento físico, recreação, atividade e habilidades sociais, as habilidades motoras devidamente desenvolvidas desempenham um papel vital na infância. As habilidades motoras permitem que as crianças participem de atividades físicas na escola e em esportes, assim melhorando diversos aspectos da Qualidade de Vida (QV) (BEULERTZ J, et al., 2015).

Para Zucchetti G, et al. (2018) estudos recentes têm mostrado que durante o tratamento do câncer, o exercício não é apenas seguro e viável, mas também melhora a função física e a qualidade de vida do paciente. Por outro lado, além de reduzir a amplitude de movimento do paciente, o repouso excessivo também pode levar à perda de função e atrofia muscular.

Manter ou melhorar a capacidade física; melhorar o equilíbrio e reduzir o risco de quedas e fraturas; prevenir a atrofia muscular; reduzir o risco de doenças cardíacas; reduzir o risco de osteoporose; melhorar a circulação sanguínea; permitir que os pacientes realizem atividades diárias de forma independente; melhorar a autoestima; reduzir o risco de ansiedade e depressão; reduzir náuseas; melhorar o humor e as relações sociais; evitar a fadiga; ajudar a controlar o peso e melhorar a qualidade de vida, estes são alguns dos benefícios do exercício regular durante o tratamento do câncer (ZUCCHETTI G, et al., 2018).

CONCLUSÃO

Destacam-se as principais vantagens relacionadas à atividade física e à melhora do paciente, a saber: evitar a atrofia muscular, reduzir o risco de doenças cardíacas, reduzir o risco de osteoporose e melhorar a qualidade de vida. Portanto, o exercício regular deve ser recomendado em vez de repouso na cama ou nenhum exercício físico. Ao mesmo tempo, que a Organização Mundial da Saúde reconhece que a atividade física é uma prioridade de saúde pública, não há evidências que apontem a eficácia dos exercícios e intervenções de exercícios para crianças em tratamento de câncer, mas são necessárias pesquisas para apoiar cientificamente essa relação.

REFERÊNCIAS

1. AKYAY A, et al. Força muscular, desempenho motor, biomarcadores cardíacos e musculares na detecção de efeitos colaterais musculares durante e após o tratamento da leucemia linfoblástica aguda em crianças. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2014; 36: 594–598.
2. BEULERTZ J, et al. Effects of a 6-Month, Group-Based, Therapeutic Exercise Program for Childhood Cancer Outpatients on Motor Performance, Level of Activity, and Quality of Life. *Pediatric Blood & Cancer*, 2015; 63(1): 127–132.
3. BRITO JÚNIOR LC, et al. Frequência de leucemia mielóide aguda em crianças atendidas em Belém, Pará, de agosto de 2005 a maio de 2009. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2015; 51(2): 72-76.
4. COOMBS A, et al. The effect of exercise and motor interventions on physical activity and motor outcomes during and after medical intervention for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2020.
5. FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS (SEADE). Distribuição da população, por raça/cor. Brasil, 2010. Disponível em: <<http://produtos.seade.gov.br/produtos/retratosdesp/view/index.php?indId=5&temald=1&loclD=1000>>. Acesso em: 5 de outubro de 2021.
6. GORDON CM, et al. International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflection. *J. Clin. Densitom.*, 2014; 17: 219-24.
7. GURNEY JG, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr. Blood Cancer*, . 2014; 61: 1270-6.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Leucemia. Brasil, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 1 de outubro de 2021.
9. MOSTOUFI-MOAB S, HALTON J. Morbidez óssea na leucemia infantil: epidemiologia, mecanismos, diagnóstico e tratamento. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 2014; 12: 300–312.
10. OLIVEIRA E, et al. Altered neutrophil immunophenotypes in childhood Bcell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.*, 2016; 7: 24664–24676.
11. SANCHES FL, et al. Comparação do perfil bioquímico e imunológico de pacientes pediátricos com leucemia mielóide aguda em relação a indivíduos saudáveis. *J. Pediatr.*, 2015; 91: 478-84
12. SARAIVA DCA, et al. Tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes nas capitais dos estados brasileiros: 1980-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2018; 27(3).

13. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Leucemias na infância. 2021. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/doencas/leucemias-na-infancia/>>. Acesso em: 30 de setembro de 2021.
14. SCHADLER KL, et al. Intervenções de dieta e exercícios para pacientes pediátricos com câncer durante a terapia: inclinando a escala para melhores resultados. *Pediatr. Res.*, 2018; 83: 50–56.
15. SILVA FF, LATORRE MRDO. Sobrevida das leucemias linfóides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2020; 36(3).
16. SILVA REG, et al. Validation of an exercise booklet for children with acute lymphoblastic leukemia. *Fisioterapia em Movimento*, 2021; 34.
17. SIMIONI C, et al. Intervenções de treinamento físico para crianças e adolescentes afetados por leucemia linfoblástica aguda e deficiências de tratamento relacionadas. *Oncotarget.*, 2018; 9(24): 17199-209.
18. VIEIRA GCD, et al. Endometriose: causas, implicações e tratamento da infertilidade feminina através das técnicas de reprodução assistida. *RSD*. 2020;9(10).
19. VITANZA NA, et al. A progressão das anormalidades da densidade mineral óssea após a quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda na infância. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2015; 37: 356–361.
20. ZHOU F, et al. As anormalidades esqueléticas detectadas por SPECT estão associadas a um risco aumentado de recidiva na leucemia linfoblástica aguda pediátrica. *Oncotarget.*, 2016; 7: 38884–38891.
21. ZUCCHETTI G, et al. Exercise program for children and adolescents with leukemia and lymphoma during treatment: A comprehensive review. *Pediatr. Blood Cancer*, 2018; 65(5).
22. WARD E, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.*, 2014; 64: 83-103.
23. WATSKY MA, et al. Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, 2014; 61: 1451-6.