

Avaliação de terapias direcionadas ao tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda em pacientes infantojuvenis

Ana Beatriz Evangelista Oliveira Menezes^{1*}, Kalyne Taissa Lima da Silva², Emiliano Araújo do Nascimento Júnior³, Leandro Miranda Silva⁴, Gustavo Henrique da Silva Fernandes³, Luiz da Silva Maia Neto⁵.

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: beatrizoliveiramenezes@gmail.com)

²Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Graduando em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Graduado em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁵Doutor em Energia Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 05/07/2024 – Revisado em: 22/09/2024 – Aceito em: 13/11/2024

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das neoplasias mais comuns em crianças e adolescentes, representando um terço dos casos de câncer infantil. Sua gravidade exige diagnóstico precoce e tratamento eficaz. A LLA surge de mutações genéticas que alteram o desenvolvimento celular, levando à terapia descontrolada de linfoblastos imaturos na medula óssea. Tradicionalmente, o tratamento inicial é uma quimioterapia com múltiplos medicamentos, embora cause efeitos colaterais por intervalo de células saudáveis. Outra opção de tratamento é o transplante de células-tronco, que, apesar da promessa, apresenta riscos como a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). Nos últimos anos, o desenvolvimento de terapias direcionadas, especialmente para casos avançados, tem oferecido novas esperanças. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia dessas novas terapias com os tratamentos convencionais para a doença em pacientes jovens. A pesquisa foi baseada em uma revisão integrativa realizada entre fevereiro e setembro de 2024, com análise de publicações de artigos científicos entre 2019 e 2024 nas bases de dados PubMed e Google Scholar. A revisão evidenciou que, embora a quimioterapia continue sendo amplamente utilizada, a imunoterapia com células está se destacando como alternativa promissora, apesar dos desafios como efeitos colaterais e altos custos de produção. Espera-se que essa inovação se torne mais acessível, embora seja importante equilibrar as expectativas com uma compreensão clara dos riscos e benefícios envolvidos.

Palavras-Chaves: Leucemia; Crianças; Terapia Direcionada.

Evaluation of Targeted Therapies for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric and Adolescent Patients

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the most common neoplasms in children and adolescents, accounting for one-third of pediatric cancer cases. Its severity necessitates early diagnosis and effective treatment. ALL arises from genetic mutations that disrupt normal cell development, leading to uncontrolled proliferation of immature lymphoblasts in the bone marrow. Traditionally, the initial treatment involves chemotherapy with multiple drugs, although this approach causes side effects by affecting healthy cells. Another treatment option is stem cell transplantation, which, despite its promise, presents risks such as graft-versus-host disease (GVHD). In recent years, the development of targeted therapies, particularly for advanced cases, has provided new hope. The aim of this study is to compare the efficacy of these new therapies with conventional treatments for ALL in young patients. This research is based on an integrative review conducted between February and September 2024, analyzing publications from 2019 to 2024 in the PubMed and Google Scholar databases. The review revealed that while chemotherapy remains widely used, T-cell immunotherapy is emerging as a promising alternative despite challenges such as side effects and high production costs. It is anticipated that this innovation will become more accessible, though it is crucial to balance expectations with a clear understanding of the associated risks and benefits.

Keywords: Leukemia; Children; Targeted therapy.

Evangelista Oliveira Menezes AB, Lima da Silva KT, Araújo do Nascimento Júnior E, Miranda Silva L, Silva Maia Neto L. Avaliação de terapias direcionadas ao tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda em Pacientes Infantojuvenis. *Revista Universitária Brasileira*. 2024;2(3):39 – 56.



1. Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das neoplasias mais comuns em crianças e adolescentes, representando aproximadamente um terço dos casos de câncer infantil. Sua alta prevalência e a natureza prejudicial da doença bloqueiam um diagnóstico precoce e a implementação de estratégias de tratamento eficazes para garantir melhores resultados clínicos. A LLA origina-se de mutações genéticas que afetam o desenvolvimento celular normal, resultando na terapia descontrolada de linfoblastos imaturos na medula óssea. Essas alterações não apenas promovem o crescimento descontrolado de células malignas, mas também comprometem a produção de células sanguíneas saudáveis, levando a consequências clínicas graves, como anemia, infecções recorrentes e episódios hemorrágicos. Compreender os mecanismos subjacentes ao LLA é necessário para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras que visem combater uma doença de forma mais eficaz.

Nos últimos anos, houve um avanço significativo no entendimento do LLA e na evolução das opções de tratamento. Em 2023, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) destacou diversas perspectivas promissoras para o tratamento da LLA no Brasil, enfatizando a necessidade de integração de novas terapias, como a imunoterapia e as terapias biológicas. Esses tratamentos estão sendo explorados para aumentar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais associados às abordagens mais tradicionais. O surgimento de novas opções terapêuticas reflete uma mudança paradigmática no manejo da LLA, proporcionando esperanças de melhorias nos índices de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Diante desse cenário, a quimioterapia continua a ser o pilar do tratamento da LLA. Essa abordagem, embora altamente eficaz na indução de remissão, é pouco seletiva, afetando tanto as células cancerígenas quanto as células saudáveis do organismo. Isso resulta em uma variedade de efeitos colaterais, que podem ser debilitantes e impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os efeitos adversos comuns incluem náusea, perda de apetite, fadiga e risco de infecções devido à supressão da medula óssea. Além disso, a quimioterapia pode estar associada a efeitos tardios, como déficits cognitivos e problemas de crescimento em crianças, levantando a necessidade de abordagens que mitiguem esses riscos.

Em resposta às limitações da quimioterapia convencional, a imunoterapia emergiu como uma alternativa promissora. Essa modalidade terapêutica visa fortalecer a resposta imunológica do paciente contra as células leucêmicas, utilizando agentes como os anticorpos monoclonais e as células T geneticamente modificadas (CAR-T). A imunoterapia traz benefícios benéficos, como a possibilidade de uma resposta mais rigorosa e uma redução na toxicidade em comparação com a quimioterapia. No entanto, também traz riscos, incluindo reações inflamatórias graves e síndrome de liberação de citocinas, que desativam monitoramento, cuidados e gerenciamento adequados para garantir a segurança do paciente.

As terapias biológicas, que têm características específicas das células leucêmicas, também estão ganhando destaque no tratamento da LLA. Essas abordagens serão utilizadas em combinação com quimioterapia para aumentar a eficácia do tratamento, oferecendo uma estratégia mais personalizada. Apesar de sua promessa, a implementação dessas terapias pode ser limitada por questões de custo e acessibilidade, destacando a necessidade de políticas de saúde pública que promovam a equidade no acesso a tratamentos inovadores. O transplante de medula óssea, embora complexo e com riscos perigosos, como infecção grave e doença do enxerto contra o hospedeiro (DGH ou DECH), continua a ser uma opção vital para pacientes em recuperação ou de alto risco.

Frente aos fatos, o objetivo da pesquisa consiste em mapear estudos científicos via revisão integrativa de literatura sobre a leucemia e suas considerações acerca da Leucemia Linfocítica Aguda em pacientes infantojuvenis.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, para estudo descritivo retrospectivo. Como primeira etapa foi realizado um levantamento bibliográfico, afim de se obter todas as referências encontradas sobre os métodos de tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda em pacientes infantojuvenis. As referências utilizadas foram artigos científicos descritos na base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US

National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed/Medline) e Google Scholar no período de 2019 a 2024. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: “Leukemia”, “Acute Lymphocytic Leukemia”, “Children” e “Teeneagers”.

Com base no levantamento realizado, foi feita uma contextualização do problema e uma análise das possibilidades presentes na literatura consultada, o que permitiu a construção do referencial teórico da pesquisa. Em seguida, foi desenvolvida uma revisão de literatura, estabelecendo conexões com produções científicas anteriores, identificando temas recorrentes e apontando novas perspectivas. Esse processo teve como objetivo contribuir para a construção de orientações práticas pedagógicas distintas à definição de parâmetros para a formação de profissionais na área de Ciências da Saúde.

Como classificações de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis na íntegra, independentemente do idioma, desde que atendessem aos objetivos específicos do estudo e estivessem dentro do intervalo temporal estipulado. Foram arquivos publicados duplicados nas bases de dados, relatos de experiência, trabalhos de conclusão de curso, além de artigos, teses e dissertações que não foram enquadradas no período definido.

2.1 Tabelas

A tabela a seguir apresenta as principais fontes científicas utilizadas na construção do referencial teórico desta pesquisa. Os estudos selecionados são de relevância acadêmica e abordam diversos aspectos relacionados à Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), com foco nas terapias direcionadas e convencionais, fatores genéticos, biomarcadores, e implicações psicossociais do tratamento, entre outros. Esses materiais foram escolhidos com base em sua contribuição para a análise crítica do tema e para fornecer embasamento teórico atualizado sobre as práticas terapêuticas aplicadas à LLA em pacientes infantojuvenis.

Tabela 1 – Principais assuntos abordados nos artigos selecionados para a revisão bibliográfica.

Table 1 – Main topics covered in the selected articles for the literature review.

Número	Assuntos abordados	Referência	Fonte	Ano
1	Sintomas, Diagnóstico e desafios do tratamento em pacientes pediátricos.	Amaral, 2020.	Google scholar	2020
2	Definições e tipos de leucemia.	Acs, 2022.	-	2022
3	Avaliação citológica da LLA.	Acervomais, 2021.	Revista eletrônica	2021
4	Abordagem terapêutica entre jovens e adultos.	Boissel, 2018.	Pubmed	2018
5	Atualização da definição de câncer.	Brown, 2023.	Pubmed	2023
6	Impacto da LLA nas funções executivas de crianças.	Brandi, 2024.	Pubmed	2024
7	Efeitos da quimioterapia sobre o desenvolvimento intelectual.	Cao, 2023.	Pubmed	2023
8	Avaliação de pacientes com câncer colorretal em tratamento radioterápico.	Dos Santos, 2023.	Google scholar	2023

9	Importância do diagnóstico precoce.	Fadel, 2010.	Google scholar	2010
10	Abordagem terapêuticas e diagnóstico de Leucemias.	Ferreira, 2019.	Google scholar	2019
11	Novas dimensões sobre marcadores do câncer.	Hanahan, 2022.	Pubmed	2022
12	Casos de recidivas e abordagens para tratamento da LLA.	Hunger, 2020.	Pubmed	2020
13	Características da LLA em pediatria.	Inaba, 2020.	Pubmed	2020
14	Informações anuais sobre o câncer.	Inca, 2023.	GOV	2023
15	Progresso em biomarcadores para terapia direcionada.	Izraeli, 2023.	Google scholar	2023
16	Características da LLA em crianças na Macedônia.	Jovanovska, 2020.	Google scholar	2020
17	Prevalência de sintomas em pacientes pediátricos.	Lan, 2023.	Google scholar	2022
18	Biomarcadores genéticos da LLA.	Lejman, 2022.	Google scholar	2022
19	Visão Clínica em crianças.	Luquetti, 2024.	Pubmed	2024
20	Genoma da LLA em crianças.	Mullighan, 2022.	Google scholar	2022
21	Expressão do CD79 em linfoma de células B.	Nabizadeh, 2022.	Google scholar	2022
22	Diagnóstico e aplicação de imunoterapia.	Naoi, 2023.	Google scholar	2023
23	Terapias biológicas aplicadas à LLA.	Pereira, 2024.	Pubmed	2024
24	Inovações em terapias para LLA.	Pires, 2023.	Pubmed	2023
25	Impacto do metabolismo no tratamento da LLA.	Pui, 2022.	Google scholar	2022
26	Análise da qualidade de vida dos pacientes com LLA.	Souza, 2023.	Google scholar	2023
27	Paisagem genômica da LLA pediátrica.	Shinamoto, 2022.	Google scholar	2022
28	Dados epidemiológicos sobre mortalidade.	Sim, v.3.2.1.2.	Datasus	-
29	Análise de terapias atuais na LLA pediátrica.	Tran, 2020.	Google scholar	2020

30	Terapias atuais	-	Google scholar	-
31	Relevância do LDH na prática oncológica atual.	Wang, 2021.	Pubmed	2021
32	Revisão dos sintomas e diagnóstico de LLA	Weber, 2023.	Pubmed	2023

Fonte: Autor.
Source: Author.

3. Resultados e Discussão

O Trabalho foi fundamentado através da avaliação de 32 artigos selecionados em plataformas de pesquisa frente a tabela 2.

Tabela 2 – Artigos escolhidos para os resultados e discussões.
Table 2 – Articles chosen for results and discussions.

Título	Citação	Ano de publicação	Resultados encontrados
Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis.	Amaral, 2020	2020	- Presença de alterações nas atividades do SNP por neurotoxicidade e tumores cerebrais devido a radioterapia do crânio. - Uso da quimioterapia intratecal e sistêmica como tratamento alternativo e de substituição da radioterapia.
Acute lymphoblastic leucemia in adolescent and Young adults: treat as adults or as children?	Boissel, 2018	2018	- Comparação de tratamento pessoal entre hematologistas e pediatras. - Afirmação de que hematologistas tratam adolescentes como bom risco e conseqüentemente aumentam a dose de terapia. - Doses cumulativas demonstram melhoria em adolescentes entre 15 a 18 anos, embora toxicidade significativa e aparência de patologias correspondentes.
Effect os chemotherapy on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leucemia, a meta-	Cao, 2023	2023	- Crianças submetidas ao estudo apresentam uma baixa pontuação de QI quando comparadas ao controle saldável.

analysis.			
Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos.	Ferreira, 2019	2019	<ul style="list-style-type: none"> - Resultados inferiores de tratamento no Brasil. - Revolução da imunoterapia e associação à quimioterapia e a melhora dos pacientes.
Hallmarks of câncer: new dimensions.	Hanahan, 2022	2022	<ul style="list-style-type: none"> - Avanços na estratificação de risco personalizada permite personalizar os tratamentos, evoluindo para uma taxa de cura e sobrevida de 90% em 5 anos.
How i treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population.	Hunger, 2020	2020	<ul style="list-style-type: none"> - Menciona a importância de um regime de tratamento adequado ao perfil do paciente. - Apresenta resultados positivos em ensaios clínicos. - Enfatiza a discussão sobre o transplante de células-tronco hematopoiéticas.
Inca: O que é câncer?	Inca, 2023	2023	<ul style="list-style-type: none"> - Dados sobre perspectivas futuras sobre a LLA.
Advances in pediatric acute lymphoblastic leukemia.	Izraeli, 2023	2023	<ul style="list-style-type: none"> - Revisa os avanços recentes no tratamento da LLA pediátrica, com foco nas novas abordagens terapêuticas e na personalização do tratamento.
Leucemia linfóide aguda: visão clínica geral em crianças.	Luquetti, 2024	2024	<ul style="list-style-type: none"> - Fornece uma visão abrangente do LLA em crianças, abordando aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Os autores discutem a importância do tratamento multidisciplinar e a necessidade de monitoramento contínuo.
Cd79 expression in associated wit cell-of-origin and outcome in diffuse large b-cell lymphoma.	Naoi, 2023	2023	<ul style="list-style-type: none"> - Embora este artigo não se concentre no linfoma difuso de grandes células B, ele traz implicações importantes para o LLA. - A pesquisa discute como a expressão de CD79 está associada à origem celular e aos resultados clínicos. - A compreensão dos marcadores biológicos pode ajudar a estratificar o risco e personalizar o tratamento,
O uso da imunoterapia no	Pereira, 2024	2024	<ul style="list-style-type: none"> - Explora o papel da imunoterapia no tratamento da LLA, destacando como essas terapias proporcionam novas

tratamento da leucemia linfóide aguda.			esperanças para pacientes com doenças refratárias ou em recuperação. - Os autores discutem diferentes tipos de imunoterapia, incluindo anticorpos monoclonais e terapias com células T, e apresentam dados que suportam sua eficácia.
Terapias biológicas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: eficácia e segurança.	Pires, 2023	2023	- Analisa as terapias biológicas como uma abordagem emergente no tratamento da LLA, focando em sua eficácia e segurança.
Análise da qualidade de vida em crianças e adolescentes sob tratamento oncológico.	Souza, 2023	2023	- Foca na qualidade de vida de crianças e adolescentes em tratamento oncológico, incluindo aqueles com LLA. - Destacam que, embora o sucesso do tratamento seja essencial, é igualmente importante considerar o impacto das intervenções na qualidade de vida dos pacientes. - Propõem que abordagens que incluam suporte psicológico e social são cruciais para um tratamento holístico e bem sucedido.
The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities.	Tran, 2020	2020	- Destacam que as descobertas genômicas podem levar a novas oportunidades de medicina de precisão, auxiliando na identificação de terapias-alvo.

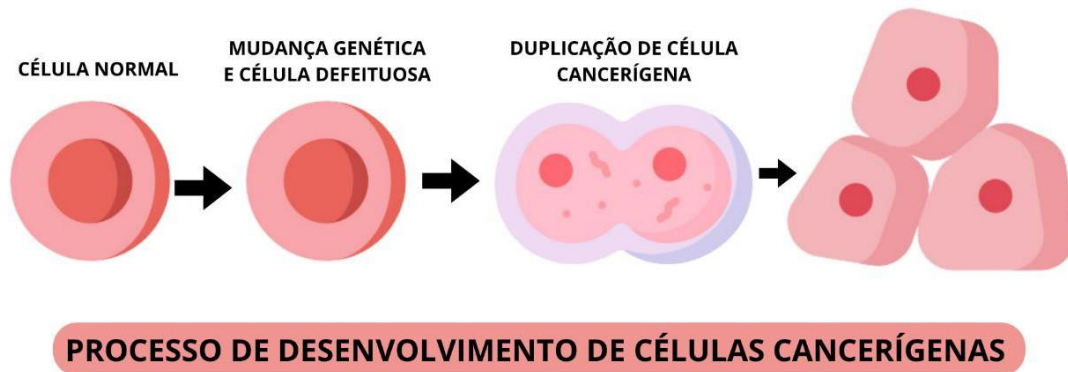
Fonte: Autor.
Source: Author.

A maioria das definições de câncer está alinhada com a definição atual do NCI: "O câncer é uma doença na qual algumas células do corpo crescem de forma descontrolada e se espalham para outras partes do corpo." Essas definições geralmente descrevem o comportamento do câncer, ou seja, como ele "parece" ou "age", mas não explicam a essência ou a transformação do câncer. Embora essas definições reflitam conhecimentos antigos, elas não consideram que a célula cancerígena em si está em constante transformação e evolução.

Em termos gerais, o câncer é uma doença caracterizada pela proliferação descontrolada de células transformadas, sujeitas à evolução por seleção natural (Figura 1). Esta definição captura a essência das definições anteriores e atuais de câncer. A descrição simples de câncer como uma doença de proliferação celular descontrolada é expandida com o adjetivo "transformadas" para refletir os muitos processos tumorigênicos que permitem às células cancerígenas metastatizar. Além disso, ao conceito de proliferação descontrolada de células transformadas, a definição acrescenta "sujeitas à evolução por seleção natural". Este aspecto moderniza a definição, incorporando as mudanças genéticas e epigenéticas que se acumulam em uma

população de células cancerígenas, levando ao fenótipo letal ⁶.

Figura 1 – Processo de desenvolvimento de células cancerígenas.
Figure 1 – Cancer cell development process.



Fonte: Autor. Adaptado de Hanahan, D. (2022).
Source: Author. Adapted from Hanahan, D. (2022).

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de morte e um grande obstáculo para o aumento da expectativa de vida. Em muitos países, é a principal ou a segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos. A incidência e a mortalidade por câncer estão crescendo rapidamente em todo o mundo. Esse aumento é principalmente devido às mudanças demográficas e epidemiológicas globais. O envelhecimento da população, mudanças no comportamento e no ambiente, incluindo mudanças estruturais que afetam a mobilidade, recreação, dieta e exposição a poluentes ambientais, contribuem para o aumento da incidência e mortalidade por câncer ¹⁴.

Nos países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as intervenções eficazes para prevenção, detecção precoce e tratamento estão reduzindo as taxas de incidência e mortalidade por câncer. No entanto, nos países em desenvolvimento, essas taxas permanecem estáveis ou estão aumentando. O desafio nesses países é utilizar melhor os recursos disponíveis e fazer esforços para tornar o controle do câncer mais eficaz ¹⁴.

As estimativas do número de novos casos de câncer são uma ferramenta fundamental para orientar políticas públicas e a alocação de recursos para combater a doença. A vigilância do câncer é crucial para o planejamento, monitoramento e avaliação das ações de controle do câncer. No Brasil, na última década, houve uma melhoria significativa na disponibilidade e qualidade das informações sobre incidência e mortalidade por câncer. A vigilância do câncer, parte das ações de controle de doenças não transmissíveis, utiliza os melhores dados disponíveis, obtidos de registros de câncer (populacionais e hospitalares) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)²⁸, para ajudar os gestores a monitorar e organizar as ações de controle do câncer, além de direcionar a pesquisa na área.

O diagnóstico do câncer é um processo complexo que envolve várias etapas e técnicas. Inicialmente, pode-se suspeitar de câncer com base em sinais e sintomas clínicos como perda inexplicada de peso, fadiga persistente, dor localizada, alterações na pele e sangramentos anormais. Exames de triagem, como mamografias, colonoscopias e exames de PSA, são usados para detectar o câncer em estágios iniciais em populações assintomáticas. Uma vez que há suspeita de câncer, exames mais específicos são realizados. Entre esses exames estão: Exames de imagem (Radiografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias

magnéticas e ultrassonografias), Exames laboratoriais (Análises de sangue, urina e outros fluidos corporais podem indicar a presença de marcadores tumorais específicos) e Biópsias⁸.

Além disso, o seu tratamento é multifacetado e depende do tipo, localização, estágio do câncer, e a saúde geral do paciente. Por outro lado, o manejo do câncer também pode incluir cuidados paliativos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e tratar sintomas e efeitos colaterais do tratamento⁸.

O câncer é uma doença complexa que exige um enfoque multifacetado para seu diagnóstico, prevenção e tratamento. Estratégias eficazes de prevenção podem reduzir significativamente o risco de câncer, enquanto avanços no diagnóstico e tratamento melhoram as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão e a mitigação dos fatores de risco são fundamentais para a luta contínua contra essa doença devastadora.

3.1. Características gerais das Leucemias.

A leucemia é uma doença maligna que afeta os glóbulos brancos do sangue, geralmente de origem desconhecida. Sua característica principal é o acúmulo de células doentes na medula óssea, substituindo as células sanguíneas saudáveis. Existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo os principais a leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC). Geralmente, a incidência da doença aumenta com a idade, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida, com tipos predominantes dependendo da faixa etária: a LLA é mais comum em pacientes entre a infância e adolescência, enquanto a LLC e a LMA são mais frequentes em pessoas mais velhas¹⁴.

A origem das leucemias possui fatores genéticos e ambientais, sendo os fatores de risco ambientais responsáveis por uma proporção pequena do número de casos da doença. Com exceção da LLA, onde os fatores de risco envolvem idade paterna avançada e a perda fetal materna, bem como algumas síndromes genéticas, como síndrome de Down, neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Bloom 19. Outros fatores de risco com evidência suficiente são tabagismo (LMA e LMC) e tratamento prévio com radioterapia ou alguns quimioterápicos (LMA e LLA)².

O número estimado de casos novos de leucemia no Brasil, para cada ano entre 2023 e 2025, é de 11.540 casos, representando um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes. Dessas ocorrências, 6.250 são em homens e 5.290 em mulheres, resultando em um risco estimado de 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 a cada 100 mil mulheres. A leucemia é classificada como o décimo tipo de câncer mais comum¹⁴.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA)/ linfoma linfoblástico (LBL) é a malignidade mais comum em pacientes infantojuvenis. O termo LLA/LBL é comumente usado devido ao sistema atual de identificação e diagnóstico não distinguir as apresentações clínicas da leucemia ou linfoma¹⁹.

A LLA é responsável por aproximadamente um terço de todas as doenças malignas na infância e é a forma mais comum de câncer em crianças, sendo cinco vezes mais comum em crianças do que a Leucemia Mielóide Aguda (LMA). A grande maioria dos casos possui causa desconhecida, mas deve ser suspeitada quando há uma palidez persistente e inexplicável, febre, sangramentos/hematomas, dor óssea, hepatoesplenomegalis e/ou linfadenopatia¹⁹.

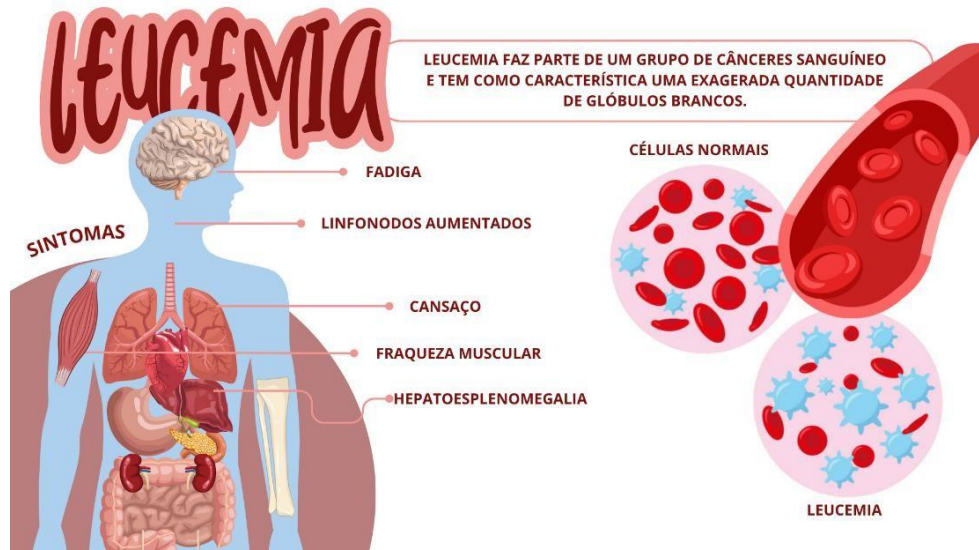
A leucemia é caracterizada pelo desenvolvimento anômalo de linfoblastos, que são precursores imaturos dos linfócitos, na medula óssea. Esse desenvolvimento aberrante é resultado de mutações genéticas que afetam o ciclo celular e o processo de diferenciação celular. Mutações em genes como NOTCH1 e IKZF1 e translocações cromossômicas, como a t(9;22) (cromossomo Filadélfia) e t(12;21), promovem a proliferação excessiva dos linfoblastos e a falha em sua diferenciação em células maduras. Tais alterações interrompem o equilíbrio entre proliferação e apoptose, resultando na expansão clonal dessas células malignas²⁰ (Figura 2).

Além disso, mutações nas vias de sinalização, como a JAK/STAT, PI3K/AKT e RAS/MAPK, desempenham papel central na patogênese, aumentando a resistência ao tratamento e impactando negativamente o prognóstico. O acúmulo de linfoblastos na medula óssea prejudica a produção de células sanguíneas normais, levando a sintomas como anemia, infecções frequentes e sangramentos, além de linfadenopatia e hepatomegalia em alguns casos²⁰.

Segundo Luqueti, os achados clínicos mais comuns estão entre: Organomegalia (aumento de baço, fígado e língua), podendo ser manifestada como anorexia, perda de peso e dor abdominal; Linfadenopatia, se mostrando presente em quase metade desses pacientes; Febre presente em mais da metade da população

estudada; Anormalidades hematológicas. Dentre elas: petéquias, purpura, contagem de plaquetas menor que 100.mil/microL, além de anemia e contagem variável de leucócitos (alta, normal ou baixa) e Outras manifestações menos comuns também são observadas. São elas: dor de cabeça, letargia, vômitos, rigidez nuchal e raramente anormalidades no nervo craniano.

Figura 2 – Principais características da Leucemia.
 Figure 2 – Main characteristics of leucemia.



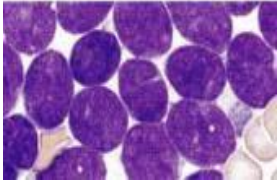
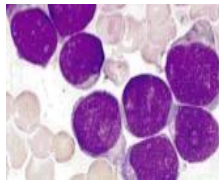
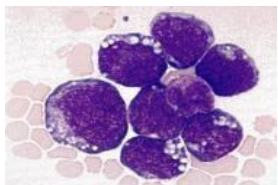
Fonte: Autor.
Source: Author.

A avaliação laboratorial para esse tipo de leucemia inclui um hemograma completo (Eritrograma, Leucograma e Plaquetograma) e contagem diferencial através da revisão do esfregaço periférico e exame de medula óssea. Quando há presença de linfadenopatia deve se encaminhar o paciente para uma biópsia excisional ou uma aspiração de agulha fina para avaliar o material através de um exame patológico completo.

O diagnóstico da LLA requer morfologia característica e imunofenótipo das células do sangue periférico, medula óssea, linfonodo ou outro tecido envolvido. Essa classificação morfológica obedece a regra da FAB (French American British Group) e define a leucemia em três subtipos distintos, denominados L1, L2 e L3. O sistema de classificação da FAB utiliza escores para avaliar a relação entre o tamanho do núcleo e do citoplasma, a presença de nucléolos, a regularidade da membrana nuclear e o tamanho geral da célula como critérios para diferenciar os subgrupos morfológicos (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação Franco-Americana-Britânica da Leucemia Linfoblástica Aguda e suas características.
 Table 1 – Franco-American-British Classification of Acute Lymphoblastic Leukemia and its characteristics.

Características celulares	L1	L2	L3
---------------------------	----	----	----

Morfologia			
Diâmetro celular	Células pequenas e homogêneas.	Grandes e heterogêneas	Grandes e homogêneas
Cromatina nuclear	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular podendo ter fenda	Irregular podendo ter fenda	Regular e redondo
Nucléolos	Não visíveis	1 ou mais por célula	1 ou mais por célula
Relação N/C	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Intensa
Vacúolos citoplasmáticos	Ausente	Ausente	Presente

Fonte: Autor. Adaptado de Fadel (2010).
Source: Author. Adapted from Fadel (2010).

Como visto no Quadro 1, o subtipo L1 apresenta em seus esfregaços pequenos blastos homogêneos com núcleo redondo de contorno regular. A cromatina é levemente condensada e os nucléolos não são tão visíveis. O citoplasma é escasso, resultando em uma alta relação núcleo-citoplasma. O subtipo L2 é constituído por células de tamanhos variados. Nesse caso, geralmente o citoplasma é mais abundante do que se é observado na L1. Os núcleos mostram um contorno irregular com clivagem ou fendas, além da cromatina ser frouxa e os nucléolos bem apresentados. Por último, a característica do subtipo L3 ou de Burkitt é possuir blastos grandes de aspecto homogêneo e com citoplasma hiperbasofílico, até mesmo com vacúolos. A presença de células em mitose é outra constante neste subtipo de LLA.

Nos exames bioquímicos, é comum observar um aumento nos níveis de ácido úrico e desidrogenase láctica (LDH), indicando alta taxa de turnover celular, típico de leucemias. A hipercalcemia também pode estar presente, resultante de osteólise induzida por células malignas ou pela secreção de fatores como o paratormônio. Exames de imagem frequentemente mostram uma massa mediastinal e lesões ósseas líticas, mais prevalentes em leucemias de células T. Estudos recentes apontam que essas alterações bioquímicas e imagéticas estão associadas a um pior prognóstico em pacientes com leucemia linfoblástica de células T, ressaltando a importância de um diagnóstico e intervenção precoce^{25,29}.

Em relação a imunofenotipagem das células imaturas presentes nessa patologia, o diagnóstico é conduzido através da técnica de citometria de fluxo, e tem sido crucial para orientar o tratamento, pois auxilia na classificação, diagnóstico, prognóstico, estadiamento e monitoramento das leucemias. A citometria de fluxo é um método que analisa dados quantitativos e qualitativos sobre os padrões de expressão de antígenos (CD) em tecidos celulares específicos, utilizando anticorpos monoclonais marcados com fluorescência²⁵.

A classificação da linhagem de células B é determinada pela expressão de antígenos de membrana como CD10, CD19, CD22, CD24, e CD79, o que é confirmado por vários estudos recentes sobre linfomas de células B e leucemias linfoblásticas agudas²¹ (Quadro 2). Por outro lado, a definição das células da linhagem

T é feita pela identificação de antígenos como CD2, CD3, CD5 e CD7. Entretanto, essas análises laboratoriais, embora úteis, ainda não oferecem uma compreensão completa dos processos envolvidos no grau de malignidade ou diferenciação dos subtipos celulares.

Quadro 2 – Imunofenótipos da Leucemia Linfoblástica Aguda com seus principais antígenos.
Table 1 – Immunophenotypes of Acute Lymphoblastic Leukemia with its main antigens.

Imunofenótipo	Antígenos
Leucemia Linfoblástica Aguda pre-B	CD10 , CD19, CD79a e HDL-DR
Leucemia Linfoblástica Aguda cel-B	CD19 , CD20 , CD22 e CD24
Leucemia Linfoblástica Aguda cel-T	CD1, CD2, CD3 , CD4, CD5 , CD7 , CD8 e CDw29

Fonte: Autor. Adaptado de Naoi (2023).
Source: Author. Adapted from Naoi (2023).

Em geral, o diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda (LLA) é um processo complexo e amplo, que exige a integração de dados clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e genéticos. Contudo, apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico, a compreensão completa dos mecanismos subjacentes à malignidade e à diferenciação dos subtipos celulares ainda é limitada, o que reforça a importância de investigações contínuas na área.

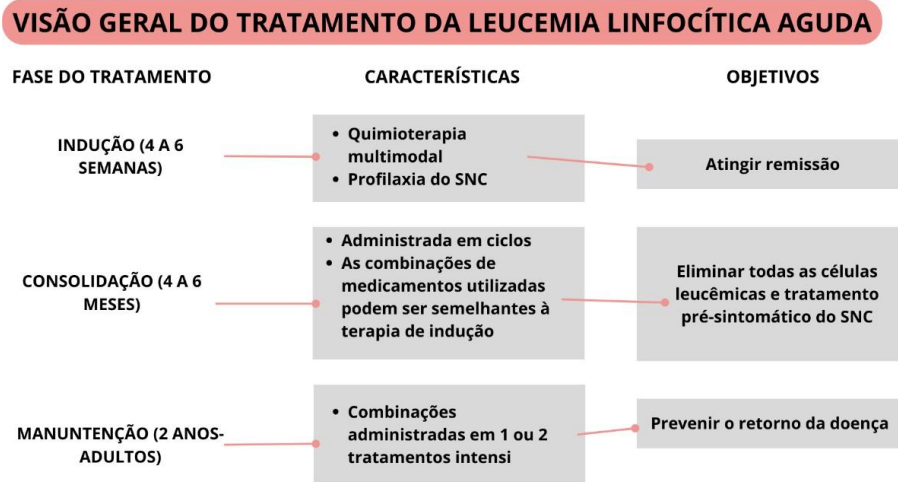
3.2. *Tratamentos Convencionais para a Leucemia Linfocítica Aguda.*

O tratamento da LBL em pacientes infantojuvenis geralmente é mais intensivo do que em adultos e pode incluir a quimioterapia como base do tratamento, onde geralmente envolve múltiplos agentes administrados em ciclos. Os protocolos de tratamento em adultos foram adaptados a partir de abordagens pediátricas. No entanto, apesar da sobrevida a longo prazo atingir aproximadamente 90% para LLA pediátrica de risco padrão, os resultados são menos satisfatórios em adultos. O objetivo do tratamento com múltiplas drogas é eliminar a doença e restabelecer a hematopoiese normal, além de oferecer proteção contra locais extramedulares e prevenir o desenvolvimento de clones resistentes que possam resultar em recorrências do tratamento⁴.

Essa terapia é geralmente administrada em fases, começando com uma indução à remissão, que tem como objetivo eliminar o máximo de células leucêmicas possíveis para alcançar a remissão, quando não há mais sinais detectáveis da doença (Figura 3). Em seguida, ocorre a fase de consolidação, que visa eliminar quaisquer células leucêmicas remanescentes que possam estar presentes e não foram detectadas, sendo essa etapa crucial para prevenir recidivas. A última fase é de manutenção, onde o tratamento é menos intenso, com doses mais baixas de quimioterapia, e pode durar de dois a três anos, garantindo que a doença não volte. O prognóstico para crianças com LLA melhorou significativamente nas últimas décadas, com taxas de cura superiores a 90% em muitos casos, devido aos avanços no tratamento e nos cuidados de suporte. Essas etapas

são essenciais para garantir o sucesso do tratamento e maximizar as chances de cura⁹.

Figura 3 – Visão geral do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda.
Figure 3 – Overview of Acute Lymphocytic Leukemia treatment.



Fonte: Autor. Adaptado de Ferreira (2019).
Source: Author. Adapted from Ferreira (2019).

A terapia convencional da patologia envolve uma abordagem combinada que inclui quimioterapia, transplante de medula óssea (MO) e, em alguns casos, radioterapia. A quimioterapia é a base do tratamento, aplicada nas fases acima citadas. Nesse período se utilizam medicamentos como vincristina, metotrexato, L-asparaginase e corticosteroides. A quimioterapia tem mostrado alta eficácia, especialmente em crianças, alcançando taxas de cura superiores a 80%. No entanto, o tratamento quimioterápico é acompanhado por uma série de efeitos colaterais graves, como mielossupressão, que aumenta o risco de infecções, além de náuseas, perda de cabelo, neuropatias e distúrbios metabólicos. Embora seja eficaz, uma das limitações da quimioterapia é a possibilidade de resistência às drogas ou recaídas, o que pode requerer tratamentos mais intensivos²⁹.

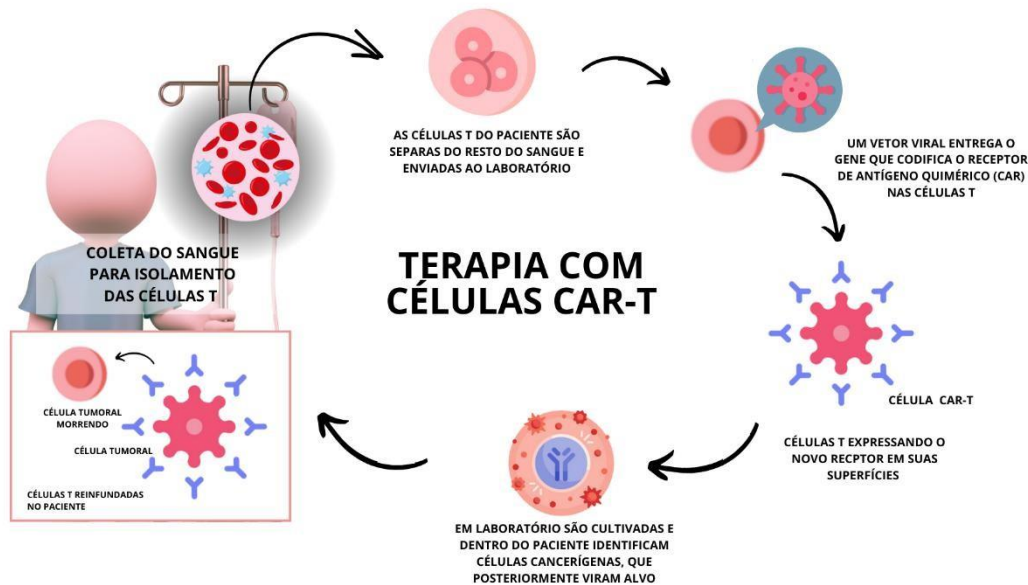
3.3. Terapias Direcionadas e Inovações no tratamento.

Esses tratamentos, combinados, buscam garantir a máxima eficácia contra a LLA, mas o manejo deve sempre equilibrar os benefícios terapêuticos com os efeitos colaterais e complicações que podem surgir, sobretudo em pacientes mais jovens. Dessa forma, viu-se nos últimos anos, as terapias direcionadas que vêm revolucionando o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda, trazendo abordagens inovadoras que agem de forma mais precisa no combate às células cancerígenas. Dentre essas terapias, destacam-se a imunoterapia com células CAR-T, inibidores de tirosina-quinase e anticorpos monoclonais, que oferecem novas possibilidades de tratamento, especialmente em casos refratários ou de recaída.

A imunoterapia com células CAR-T é uma das inovações mais promissoras no tratamento da LLA. O

mecanismo de ação envolve a modificação genética dos linfócitos T do próprio paciente para expressar receptores quiméricos de antígenos (CAR), que reconhecem e atacam células tumorais, principalmente as que expressam o antígeno CD19 (Figura 4). Essa terapia tem mostrado taxas de remissão muito altas, especialmente em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA refratária ou em recaída, atingindo remissões completas em 70% a 90% dos casos. No entanto, os efeitos colaterais podem ser graves, incluindo a síndrome de liberação de citocinas (SRC), uma reação inflamatória sistêmica severa, além de toxicidade neurológica. Outro desafio é o custo elevado da terapia e a disponibilidade limitada, além do risco de recidiva, uma vez que as células tumorais podem perder a expressão do CD19, tornando-se resistentes ao tratamento²³.

Figura 4 – Demonstração de funcionamento da terapia com células CAR-T.
 Figure 4 – Demonstration of how CAR-T cells works.



Fonte: Autor. Adaptado de Pereira (2024).
 Source: Author. Adapted from Pereira (2024).

Já os inibidores de tirosina-quinase (ITKs) são eficazes no tratamento da LLA associada aos cromossomos Filadélfia (Ph+), bloqueando a proteína BCR-ABL que promove o crescimento descontrolado das células leucêmicas. O imatinibe é amplamente utilizado, melhorando as taxas de sobrevivência, e outros ITKs, como dasatinibe e nilotinibe, são opções em casos de resistência ao imatinibe. Contudo, pode ocorrer resistência ao longo do tempo, exigindo ajustes na terapia. Por outro lado, os anticorpos monoclonais também são importantes nas terapias do LLA. O blinatumomabe, um anticorpo bi específico, direcionado às células T para atacar células leucêmicas com o antígeno CD19. Ele tem eficácia indicada em crianças com LLA refratária ou recidivante, induzindo remissões rápidas, embora seus efeitos colaterais possam incluir SRC e toxicidade neurológica. Sua eficácia a longo prazo pode ser afetada se as células tumorais perderem a expressão do CD19²³.

Essas terapias direcionadas oferecem novas esperanças para pacientes com LLA, especialmente aqueles que não respondem bem aos tratamentos convencionais. No entanto, os desafios associados a efeitos colaterais, desenvolvimento de resistência e custos elevados indicam que a otimização dessas abordagens, juntamente com estratégias de manejo de toxicidades, ainda são áreas de pesquisa em desenvolvimento.

Em 2023, as perspectivas futuras para a Leucemia linfocítica aguda no Brasil, conforme abordadas pelo Instituto Nacional de Câncer¹⁴, revelam avanços promissores na compreensão e tratamento da doença. As principais tendências incluem a integração de novas terapias, como a imunoterapia e terapia biológica, que vêm sendo exploradas afim de garantir a eficácia do tratamento e minimizar efeitos colaterais nos pacientes, principalmente os infantojuvenis.

A LLA é uma das neoplasias mais comuns na infância, e sua gestão representa um desafio significativo em oncologia pediátrica. As pesquisas recentes têm se concentrado em entender melhor a doença, explorar novas opções terapêuticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, como já citado. Os tratamentos para esse câncer têm evoluído consideravelmente nas últimas décadas, Izraeli e Jasielec (2023)¹⁵, discutem que essas estratégias são cada vez mais personalizadas levando em conta as características genômicas dos pacientes.

O estudo de Tran e Hunger (2020)²⁹, ambos destacam que a análise da paisagem genômica permite a identificação de subgrupos de pacientes com diferentes prognósticos e respostas a tratamentos. Essa abordagem de medicina de precisão é necessária para o sucesso terapêutico, especialmente considerando que a LLA apresenta um perfil genético heterogêneo (presença de vários defeitos genéticos que causam a mesma doença). A pesquisa de Pires (2023)²⁴ complementa essa discussão ao enfatizar a importância das terapias biológicas, que demonstraram eficácia e segurança no tratamento da LLA. Essas terapias, que incluem agentes direcionados e imunoterapia, têm potencial para melhorar as taxas de remissão e reduzir a toxicidade associada aos tratamentos térmicos. Pereira et al. (2024)²³ também abordaram a imunoterapia, mostrando que sua inclusão nas linhas de tratamento poderia proporcionar novas esperanças para pacientes em recuperação ou refratários.

Um aspecto crítico que merece destaque é o impacto da quimioterapia na função cognitiva das crianças tratadas para LLA. Uma meta-análise de Cao et al. (2023)⁷ revela que a quimioterapia, com ou sem radioterapia, pode ter efeitos adversos sobre a inteligência de crianças e adolescentes. Essa descoberta sublinha a necessidade de abordagens terapêuticas que minimizem os efeitos colaterais neurocognitivos, preservando assim a qualidade de vida dos pacientes em recuperação.

Em relação ao último tópico abordado, uma análise da qualidade de vida de crianças e adolescentes em tratamento oncológico, realizada por Souza et al. (2023)²⁶, enfatiza que o sucesso do tratamento deve ser avaliado não apenas pelas taxas de remissão, mas também pela qualidade de vida dos pacientes. O suporte psicossocial é fundamental para lidar com os desafios emocionais e sociais enfrentados durante e após o tratamento. O estudo de Luquetti et al. (2024)¹⁹ confirma a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que considere aspectos físicos, emocionais e sociais, permitindo uma recuperação mais holística.

Por último, os adolescentes e jovens adultos apresentam desafios únicos no tratamento da LLA. Boissel e Baruchel (2018)⁴ questionaram se esses pacientes deveriam ser tratados de acordo com os protocolos para adultos ou para crianças. Essa decisão é complexa, pois os jovens adultos podem apresentar características da doença que excluem uma abordagem adaptada, levando em conta tanto a biologia da doença quanto o contexto psicossocial em que estão inseridos.

4. Conclusão

A leucemia linfoblástica aguda continua sendo um desafio significativo no campo da oncologia pediátrica. No entanto, os avanços nas opções de tratamento, a compreensão crescente da biologia da doença e a ênfase na qualidade de vida dos pacientes estão evoluindo a abordagem dessa condição. As pesquisas atuais e futuras são fundamentais para aprimorar as estratégias de tratamento, com o objetivo de não apenas aumentar a taxa de sobrevivência, mas também melhorar a qualidade de vida e o bem-estar das crianças e adolescentes afetados pela LLA.

Por ser uma neoplasia de rápida progressão, que demanda diagnóstico e tratamento imediatos para aumentar a chance de sobrevivência, a quimioterapia se faz como tratamento inicial mais utilizado, com combinações de múltiplos medicamentos. Pode ser eficaz na indução de remissão, mas está associada a efeitos colaterais benéficos, como náuseas, perda de apetite e impacto na função imunológica. Além disso, esse tratamento pode resultar em danos a longo prazo, como déficits cognitivos em crianças, conforme demonstrado em estudos recentes.

A radioterapia é frequentemente utilizada em casos de infiltração do sistema nervoso central ou quando há necessidade de tratar áreas específicas. Embora possa ser eficaz, a radioterapia, como qualquer outro tratamento, apresenta riscos, incluindo efeitos colaterais agudos, como fadiga, além de complicações tardias, como problemas de crescimento e de desenvolvimento em crianças.

A imunoterapia representa uma inovação significativa no tratamento da LLA, focando em estimular o sistema imunológico do paciente para atacar as células cancerígenas. Os benefícios incluem menos toxicidade em comparação com a quimioterapia e a possibilidade de uma resposta mais rigorosa. No entanto, os efeitos colaterais, como reações inflamatórias e síndrome de liberação de citocinas, podem ser graves e requerem monitoramento cuidadoso. Porém, as terapias biológicas que visam atacar características específicas de células leucêmicas, também apresentam resultados promissores. Elas podem ser combinadas com a quimioterapia para melhorar a eficácia do tratamento, mas infelizmente a sua implementação pode ser limitada por custos e disponibilidade.

Por outro lado, o transplante de medula óssea é uma opção para pacientes em recuperação ou de alto risco. Embora ofereça potencial para a cura, é um procedimento complexo, com riscos, como infecções graves e doenças do enxerto contra o hospedeiro (DGH ou DECH), que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo.

Em conclusão, cada modalidade de tratamento para LLA apresenta vantagens e desvantagens que devem ser cuidadosamente consideradas. A quimioterapia e a radioterapia continuam a ser fundamentais, mas os avanços em imunoterapia e terapias biológicas oferecem esperança de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. O transplante de medula óssea, apesar de seus riscos, pode ser uma chave para a cura em casos específicos. A escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em conta o perfil do paciente e as características da doença, em um esforço contínuo para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com LLA.

5. Agradecimentos

Agradecimento ao Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA pelo incentivo ao nosso estudo.

6. Referências

1. Amaral, C. M.; juvenale, m. Leucemia linfóide aguda em pacientes infante-juvenis. *Brazilian journal of health review*, v. 3, n. 3, p. 4770–4784, 2020.
2. American Cancer Society. *Cancer A-Z. Leukemia*. Atlanta: American Cancer Society, c2022a. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia.html>. Acesso em: 27 de maio de 2024.
3. Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda | revista eletrônica acervo saúde. *Acervomais.com.br*, 20 maio 2021.
4. Boissel, N.; baruchel, a. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*, v. 132, n. 4, p. 351–361, 12 jun. 2018.

5. Brown. Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, <https://aacrjournals.org/m/article-pdf/doi/10/1541--7786.MCR--23-041/334/m-23-0411.pdf>.
6. Brandi, P. Avaliação de funções executivas, estresse e resiliência em crianças e adolescentes tratados para leucemia linfóide aguda. Disponível em: <https://bdtd.ibict.br/vufind/record/ufsp_058192b198122578f99262432d5e8b24>.
7. Cao, S. Et al. Effect of chemotherapy (with and without radiotherapy) on the intelligence of children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia; a meta-analysis. 23 jan. 2023.
8. Dos santos, Cícero Pereira et al. Diagnóstico de enfermagem em pacientes com câncer colorretal em tratamento radioterápico. *Recima21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, v. 4, n. 12, p. E4124725-e4124725, 2023.
9. Fadel, A.P. Investigação laboratorial de Leucemia Linfóide Aguda. *AC&T CIENTÍFICA*, São José do Rio Preto, 1, 1-10, 2010.
10. Ferreira, M. Et al. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022_leucemia-mieloide-aguda-e-cr%3%94nica-diagn%3%93sticos-e-poss%3%8dveis-tratamentos.pdf>.
11. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 12 jan. 2022.
12. Hunger, S. P.; raetz, e. How i treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*, v. 136, n. 16, 26 jun. 2020.
13. Inaba, H.; Mullighan, c. G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v. 105, n. 11, 10 set. 2020.
14. Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? Disponível a partir de: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. [acesso 27 de maio de 2024].
15. Izraeli, S.; jasiolec, j. Advances in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *The lancet oncology*, v. 24, n. 1, p. E38-e49, 2023. Doi: 10.1016/s1470-2045(22)00591-3.
16. Jovanovska, A. Et al. Clinical characteristics and treatment results of childhood acute lymphoblastic leukemia in north macedonia. *Prilozi*, v. 41, n. 2, p. 37–47, 1 set. 2020.
17. Lan, X. Et al. Prevalence of symptoms in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Bmc cancer*, v. 23, n. 1, 15 nov. 2023.
18. Lejman, M. Et al. Genetic biomarkers and their clinical implications in b-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 5, p. 2755, 2 mar. 2022.
19. Luquetti, Camilla Maganhin et al. Leucemia linfóide aguda: visão clínica geral em crianças. *Journal of medical and biosciences research*, v. 1, n. 3, p. 1255-1263, 2024.

20. Mullighan, C.G. genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of north america*, v. 36, n. 2, p. 179-197, 2022. Doi: 10.1016/j.hoc.2022.01.003.
21. Nabizadeh, F. Et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia management using multitargeting bioactive natural compounds: a systematic and critical review. *Pharmacological research*, v. 177, p. 106116, mar. 2022.
22. Naoi, Yusuke; chijimatsu, ryota; urata, tomohiro; et al. Cd79 expression is associated with cell-of-origin and outcome in diffuse large b-cell lymphoma. *Blood*, v. 142, n. Suppl. 1, p. 1760, 2023. Doi: 10.1182/blood-2023-172972.
23. Pereira, Lais et al. O uso da imunoterapia no tratamento da leucemia linfóide aguda. *Revista tópicos*, v. 2, n. 5, 2024. Issn: 2965-6672.
24. Pires, M. N. Terapias biológicas no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: eficácia e segurança. *Repositorio.ul.pt*, 2 jul. 2023.
25. Pui, X.h.; mullighan, c.g. recent advances in the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Advances in hematology*, v. 2022, 2022. Doi: 10.1155/2022/3458397.
26. Souza, Lucas Paulo de et al. Análise da qualidade de vida em crianças e adolescentes sob tratamento oncológico. *Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped*, v. 23, p. -, 2023.
27. Shimamoto, Vasushi et al. Mechanism of hypercalcemia in adult t-cell leukemia. *Blood*, v. 99, n. 2, p. 634-639, 2022. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/99/2/634/53391/mechanism-of-hypercalcemia-in-adult-t-cell>. Acesso em: 21 set. 2024.
28. SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade [Internet]. Versão 3.2.1.2. Brasília (DF): DATASUS. [data desconhecida] - [acesso 27 de maio de 2024]. Disponível em: <http://sim.saude.gov.br/default.asp>
29. Tran, T. H.; Hunger, s. P. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and precision medicine opportunities. *Seminars in cancer biology*, v. 84, nov. 2020.
30. Vista da leucemia pediátrica: uma análise abrangente das terapias atuais e perspectivas de pesquisa | *brazilian journal of implantology and health sciences*. Disponível em: <https://bjihis.emnuvens.com.br/bjihis/article/view/749/887>>. Acesso em: 24 set. 2024.
31. Wang, X. Et al. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & molecular biology letters*, v. 26, n. 2, p. 15-21, 2021. Disponível em: <https://cmbl.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11658-021-00273-8>. Acesso em: 21 set. 2024.
32. Weber, F. Et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Brazilian journal of development*, v. 9, n. 4, p. 13353–13369, 12 abr. 2023.