



## ***Leucemia pediátrica: uma análise abrangente das terapias atuais e perspectivas de pesquisa***

Júlio César de Alencar Costa <sup>1</sup>, Livia Soares Pereira <sup>2</sup>, Juliana Ferreira Alves Trindade <sup>1</sup>,  
Letícia Vasconcelos Lovaglio <sup>3</sup>, Gabriela Mozdzen dos Passos<sup>3</sup>.

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

O câncer infantil, especialmente a leucemia pediátrica, é uma condição médica complexa e desafiadora. O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise abrangente das abordagens farmacológicas utilizadas no tratamento da leucemia pediátrica, com ênfase nas estratégias contemporâneas. Compreender essas intervenções é de vital importância para otimizar a gestão clínica e aprimorar a qualidade de vida das crianças afetadas. Uma revisão integrativa da literatura foi conduzida, envolvendo uma busca criteriosa de artigos científicos em bases de dados indexadas, utilizando descritores específicos relacionados à leucemia pediátrica e intervenções farmacológicas. Foram selecionados estudos que investigaram a eficácia de diferentes fármacos no tratamento da leucemia, priorizando abordagens contemporâneas e pertinentes. As referências foram meticulosamente analisadas e organizadas seguindo o estilo de Vancouver. Diversas intervenções farmacológicas foram identificadas como componentes fundamentais no tratamento da leucemia pediátrica. Destacam-se o transplante de células-tronco não aparentadas com incompatibilidade de KIR e depleção in vivo de células T em LMA, assim como a eficácia da blinatumomabe no tratamento de leucemia linfoblástica aguda pediátrica, dentre outras abordagens a serem pautadas no decorrer do estudo. Esta revisão integrativa evidencia a diversidade de intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento da leucemia pediátrica. Ela também ressalta a necessidade de uma abordagem individualizada e multidisciplinar, onde a personalização do tratamento, levando em consideração as características individuais e peculiaridades clínicas de cada paciente, é crucial. Ademais, é imperativo monitorar com rigor a segurança e eficácia a longo prazo das intervenções farmacológicas.

**Palavras-chave:** Leucemia pediátrica, Intervenções farmacológicas, Células-tronco.

## ***Pediatric Leukemia: A Comprehensive Analysis of Current Therapies and Research Perspectives.***

### **ABSTRACT**

Childhood cancer, especially pediatric leukemia, is a complex and challenging medical condition. The present study aims to conduct a comprehensive analysis of pharmacological approaches used in the treatment of pediatric leukemia, with an emphasis on contemporary strategies. Understanding these interventions is of vital importance to optimize clinical management and enhance the quality of life for affected children. An integrative literature review was conducted, involving a thorough search for scientific articles in indexed databases, using specific descriptors related to pediatric leukemia and pharmacological interventions. Studies investigating the effectiveness of different drugs in treating leukemia were selected, prioritizing contemporary and relevant approaches. The references were meticulously analyzed and organized following the Vancouver style. Several pharmacological interventions were identified as fundamental components in the treatment of pediatric leukemia. Noteworthy among them are KIR-mismatched unrelated donor stem cell transplantation with in vivo T cell depletion in AML, as well as the effectiveness of blinatumomab in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, among other approaches to be addressed in the course of the study. This integrative review highlights the diversity of pharmacological interventions available for the treatment of pediatric leukemia. It also underscores the need for an individualized and multidisciplinary approach, where treatment customization, taking into account the individual characteristics and clinical peculiarities of each patient, is crucial. Additionally, it is imperative to rigorously monitor the long-term safety and effectiveness of pharmacological interventions.

**Keywords:** Pediatric Leukemia, Pharmacological Interventions, Stem Cells.

**Instituição afiliada** – 1- Univale. 2- Univaço. 3- Afya Faculdade de Ciências Médicas Ipatinga.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 18 de Setembro e publicado em 28 de Outubro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p1829-1841>

**Autor correspondente:** *Júlio César de Alencar Costa*- [Julio.costa@univale.br](mailto:Julio.costa@univale.br)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## INTRODUÇÃO

A leucemia pediátrica representa uma parcela significativa das neoplasias malignas em crianças, sendo a leucemia linfoblástica aguda (LLA) a forma mais comum. Avanços consideráveis foram alcançados no tratamento da LLA, no entanto, persistem desafios, especialmente em subgrupos de alto risco que demonstram resistência às terapias convencionais. Além dos avanços terapêuticos, a capacidade de avaliar precocemente os fatores de risco no curso da doença está em constante expansão. Essa evolução permitirá a identificação rápida de lesões passíveis de tratamento, acelerando a introdução de agentes inovadores no protocolo terapêutico para leucemia (Lynggaard, et al. 2023).

É crucial ressaltar que a exposição a um maior número de agentes citotóxicos ou a extensão do tempo de tratamento nem sempre se traduz em melhores desfechos. A otimização na entrega dessas múltiplas opções terapêuticas representa um desafio contínuo. Dessa forma, adaptações constantes são necessárias para integrar de forma mais eficiente e rápida esses modernos agentes aos ensaios quimioterápicos existentes, com a perspectiva de desenvolver regimes mais direcionados, reduzindo a exposição global à quimioterapia ou até mesmo eliminando-a por completo do tratamento (Schafer et al. 2022).

A identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos específicos torna-se uma peça fundamental na busca por tratamentos mais individualizados e efetivos, contribuindo para a melhoria significativa dos desfechos clínicos. Essa abordagem direcionada potencializa o sistema imunológico do paciente para combater as células cancerígenas de forma mais eficaz, representando um avanço significativo na busca por terapias mais seguras e efetivas para esse grupo de pacientes (Rahnama et al. 2022).

Essas abordagens proporcionam insights valiosos sobre as alterações genômicas subjacentes, permitindo uma estratificação mais precisa dos pacientes e direcionando a escolha de terapias mais eficazes. Portanto, a integração de avanços genéticos e imunoterapias na abordagem da leucemia pediátrica de alto risco demonstra um caminho promissor na busca por tratamentos cada vez mais eficazes e personalizados (Mitrakos et al. 2019).

## **METODOLOGIA**

A primeira etapa envolveu a identificação e seleção de fontes relevantes para a revisão, por meio da busca em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo *PubMed* e *Scopus*, utilizando palavras-chave pertinentes como "leucemia pediátrica" e "terapias atuais". As referências foram selecionadas com base em sua relevância para o tema do estudo, com foco em terapias atuais e perspectivas de pesquisa no tratamento da leucemia pediátrica.

Em seguida, os artigos foram submetidos a um processo de triagem baseado em critérios de inclusão, em que foram selecionados apenas estudos de ensaios clínicos, metanálise, teste controlado e aleatório e revisão sistemática referentes aos últimos cinco anos (2018 a 2023).

Além disso, as referências foram analisadas criticamente e categorizadas de acordo com as terapias atuais para o tratamento da leucemia pediátrica discutidas nos estudos, incluindo a análise dos tratamentos convencionais, com foco nos avanços mais recentes e nas estratégias de otimização, abordagens imunoterapêuticas, terapias combinadas e a personalização do tratamento, baseada em perfis genéticos e moleculares como uma promissora abordagem para melhorar os resultados clínicos.

A presente revisão seguiu princípios éticos rigorosos, garantindo a integridade e credibilidade das informações utilizadas. Todas as informações foram devidamente referenciadas e respeitando os direitos autorais dos autores originais. Certifique-se de adaptar e expandir conforme necessário, levando em consideração os requisitos específicos do seu artigo e público-alvo.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O estudo conduzido por Davies, Stella M. et al (2020), representa um avanço significativo no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em crianças, ao investigar o potencial do transplante de doador não aparentado com incompatibilidade de KIR e a depleção de células T in vivo utilizando globulina antitimocítica. Os resultados obtidos revelam não apenas a viabilidade e a

segurança dessa abordagem, mas também apontam para uma potencial mudança de paradigma no tratamento da LMA em crianças. A tolerabilidade bem-sucedida dessa estratégia sugere a possibilidade de ampliar as opções terapêuticas para um grupo de pacientes que historicamente enfrenta desafios consideráveis. Além disso, abre portas para investigações futuras visando aprimorar ainda mais a eficácia e a personalização desses protocolos, proporcionando esperança renovada para crianças e suas famílias no enfrentamento da LMA.

Liu, Xi-Ting et al (2020) conduziram uma pesquisa que representa um marco significativo na compreensão da farmacocinética e segurança do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) em crianças com leucemia aguda. Os detalhes minuciosos fornecidos sobre a resposta do corpo a essa forma peguilada e recombinante do G-CSF são de extrema importância para a otimização da terapia em um contexto pediátrico. Os resultados não apenas esclarecem as características de absorção, distribuição e eliminação do G-CSF nesse grupo populacional, mas também oferecem valiosas percepções sobre a dosagem adequada e segurança dessa intervenção crucial. A identificação de variações farmacocinéticas em crianças, quando comparadas a adultos, destaca a necessidade de abordagens personalizadas e cuidadosamente monitoradas no tratamento da leucemia aguda infantil.

Madhusoodhan, et al (2016) discutem que o tratamento para leucemia mieloide aguda (LMA) difere significativamente do tratamento para leucemia linfoblástica aguda (LLA) devido à ausência de uma fase de manutenção. A terapia para LMA envolve quimioterapia intensiva ao longo de aproximadamente 6 a 8 meses, utilizando medicamentos como citarabina, etoposídeo e antraciclinas, o que requer hospitalização prolongada para a maioria do tratamento. O papel do transplante de células-tronco alogênicas, que costumava ser padrão para LMA, pode agora ser aplicado seletivamente. Os protocolos atuais recomendam o transplante de células-tronco em pacientes de alto risco ou pacientes com resposta inadequada à terapia inicial, mas pacientes de baixo risco que respondem bem não são considerados candidatos ao transplante de células-tronco na primeira remissão completa. Além disso, os autores abordam a utilização do ácido all-trans retinóico (ATRA) para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA). Sua administração sistêmica desestrutura o

complexo PML: RAR $\alpha$ , permitindo a maturação celular. Essa singular capacidade de induzir a diferenciação na LPA é um avanço terapêutico notável. Além disso, o trióxido de arsênico também se mostrou efetivo na LPA aguda, induzindo a apoptose e atuando em sinergia com o ATRA.

Masetti, et al (2022) abordaram o uso de transplante de células-tronco alogênicas (allo-HSCT) como terapia pós-remissão para crianças recém-diagnosticadas com leucemia mieloide aguda de alto risco, comparado ao tratamento apenas com quimioterapia. A análise incluiu 1448 pacientes entre 1998 e 2017 com LMA de alto risco, sendo submetidos ou não a allo-HSCT de qualquer doador. Observou-se uma melhora significativa na sobrevida global (OS) e na sobrevida livre de doença (DFS), com uma redução da taxa de recorrência (RR) no grupo submetido a allo-HSCT. O estudo demonstrou que o allo-HSCT oferece benefícios significativos em termos de OS e DFS para crianças com LMA de alto risco em primeira remissão completa (CR1). Essa pesquisa fortaleceu a indicação de allo-HSCT para subgrupos de crianças recém-diagnosticadas com LMA que são consideradas de maior risco de recorrência. Além disso, é essencial continuar a individualizar as indicações de allo-HSCT com base em uma estratificação informada por monitoramento genético, genômico e de MRD.

A pesquisa desenvolvida por Munir et al (2023) fornece uma análise abrangente das inovações no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças, destacando avanços significativos no âmbito molecular e de imunoterapias. A revisão destaca a crescente aplicação de terapias direcionadas e imunomoduladoras, representando um deslocamento notável das abordagens tradicionais de quimioterapia. A identificação e segmentação de alvos moleculares específicos, como mutações genéticas e rearranjos cromossômicos, têm proporcionado estratégias mais eficazes e personalizadas, demonstrando um caminho promissor para aprimorar a eficácia do tratamento. Além disso, o artigo enfatiza a crescente relevância da imunoterapia no tratamento da LLA pediátrica. As terapias que mobilizam o sistema imunológico, como a terapia CAR-T, têm demonstrado resultados notáveis na obtenção de respostas duradouras em pacientes refratários.

Uma análise detalhada sobre a eficácia e aplicação de blinatumomab no tratamento de crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) recorrente ou

resistente (R/R-ALL) foi investigada por Queudeville, Manon e Ebinger, Martin. Resultados de estudos de fase I/II e avaliações retrospectivas indicam taxas de resposta ao blinatumomab variando de 34% a 60%. Além disso, há evidências de melhoria na sobrevivência quando o blinatumomab é administrado antes ou após o transplante de células-tronco alogênicas (allo-HSCT). Os resultados de ensaios clínicos de fase III corroboram a superioridade do blinatumomab em alcançar negatividade para a doença residual mínima (MRD) antes do allo-HSCT, indicando vantagens significativas na sobrevida em comparação com a quimioterapia convencional.

Os autores também destacam a abordagem do blinatumomab e sua relativa segurança em comparação com a quimioterapia tradicional. Efeitos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade, são menos comuns e raramente requerem interrupção do tratamento. Esse perfil de segurança o torna uma opção atraente para pacientes vulneráveis, como crianças com síndrome de Down ou aqueles com risco elevado de mortalidade relacionada à quimioterapia. Além disso, estratégias futuras devem ser desenvolvidas, como a combinação de blinatumomab com outras terapias e o uso em subgrupos específicos, como pacientes com leucemia associada à fusão TCF3/HLF ou leucemia positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+).

O estudo direcionado por Stanulla, Martin et al (2021) apresenta uma análise detalhada sobre a associação entre a exposição a curto prazo ao 6-tioguanina (6-TG) durante o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica e o desenvolvimento da Síndrome de Obstrução Sinusal (SOS) hepática. Foi observado que pacientes com genótipos TPMT que conferem baixa atividade enzimática têm um risco aumentado de desenvolver SOS hepática em resposta à exposição ao 6-TG. A especificidade dessa associação foi confirmada pelo fato de que não houve casos de SOS hepática associados à segunda fase do Protocolo I, onde o 6-mercaptopurina (6-MP) foi utilizado em vez do 6-TG.

Além disso, o estudo aponta que a SOS hepática após a exposição de curto prazo ao 6-TG está associada a um início mais precoce e maior mortalidade em comparação com a exposição a longo prazo durante o tratamento de manutenção baseado em 6-TG. Isso sugere que a substituição do 6-TG pelo 6-MP em elementos de intensificação tardia pode reduzir significativamente a incidência da SOS hepática durante essa fase do

tratamento. A pesquisa destacou a importância de alertar os clínicos sobre o risco específico de SOS hepática em pacientes submetidos à terapia com 6-TG, e sugere que a troca para 6-MP pode ser uma medida eficaz para reduzir essa incidência, especialmente em pacientes com genótipos TPMT que conferem risco elevado.

Através de uma revisão sistemática, os autores Zeng, Xiaopei L. et al (2023) avaliaram a adesão ao tratamento de manutenção com quimioterapia oral em crianças e jovens adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Foram identificados 37 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, porém a maioria apresentou uma qualidade metodológica de baixa a moderada devido a limitações nos métodos ou imprecisão nos resultados. O estudo aponta uma falta de consenso na definição e avaliação da não adesão, refletindo na ampla variação na prevalência de não adesão à quimioterapia oral de manutenção (0-77%) observada nessas populações. Os fatores mais relevantes associados à não adesão foram a idade crescente e pertencer a uma minoria étnica ou racial, sendo o esquecimento o motivo mais comum para a não adesão.

A análise indica que o uso de dispositivos de monitoramento de adesão (como os "MEMS caps") ofereceu a maior evidência para definir a não adesão, com um limite de adesão inferior a 95% associado a um aumento no risco de recidiva. No entanto, o custo desses dispositivos pode ser proibitivo fora de estudos clínicos. Por outro lado, métodos de auto-relato, embora sejam mais acessíveis, são complicados devido a variações nas perguntas, intervalos de lembrança e formatos de escala de resposta. Esses métodos também podem ser influenciados por fatores como desejo de agradar e precisão na lembrança, afetando a precisão do relato de adesão à medicação.



<b>Autor(es)</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Davies, Stella M. et al	Ensaio Clínico de Fase 2	O estudo demonstrou que o transplante de células-tronco não aparentadas com incompatibilidade de KIR e depleção in vivo de células T em LMA é uma abordagem promissora. A técnica mostrou-se bem tolerada, abrindo portas para novas opções terapêuticas em crianças com LMA.
Liu, Xi-Ting et al.	Estudo Farmacocinético e de Segurança	A pesquisa forneceu informações detalhadas sobre a farmacocinética do fator estimulador de colônias de granulócitos em crianças com leucemia aguda. Além disso, destacou a segurança e a dosagem apropriada dessa terapia em pacientes pediátricos.
Madhusoodhan, P. Pallavi; Carroll, William L.; Bhatla, Teena	Revisão de Literatura	A revisão oferece um panorama abrangente dos progressos e perspectivas no tratamento de leucemia pediátrica. Ao reunir uma ampla gama de pesquisas, ela serve como um guia valioso para futuras investigações e práticas clínicas.
Masetti, Riccardo et al.	Meta-Análise	A análise reforçou a eficácia do transplante de células-tronco hematopoiéticas em crianças com leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa. Isso destaca a importância de uma abordagem terapêutica agressiva no início da doença para melhorar os resultados.
Munir, Faryal et al.	Revisão Narrativa	A revisão proporcionou uma visão aprofundada das terapias moleculares e imunoterapias emergentes no tratamento de leucemia linfoblástica aguda infantil. Ao discutir os avanços mais recentes, oferece insights valiosos para a seleção de tratamentos personalizados.
Queudeville, Manon; Ebinger, Martin	Revisão Sistemática	A avaliação da eficácia da blinatumomabe no tratamento de leucemia linfoblástica aguda pediátrica mostrou que essa terapia é uma opção versátil e eficaz, desde o resgate até a terapia de primeira linha. Isso destaca seu potencial para melhorar os resultados clínicos.

<b>Autor(es)</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Principais Conclusões</b>
Stanulla, Martin et al.	Estudo Clínico	O estudo forneceu informações valiosas sobre o uso de 6-tioguanina no tratamento de síndrome de obstrução sinusoidal hepática em crianças com leucemia linfoblástica aguda. Isso contribui para uma melhor compreensão do manejo dessa complicação específica.
Zeng, Xiaopei L. et al.	Revisão Sistemática	A análise da adesão à quimioterapia oral durante a terapia de manutenção em crianças, adolescentes e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda destaca a importância do suporte à adesão ao tratamento nesta população. Além disso, oferece insights valiosos para a prática clínica.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Considerando os avanços notáveis no tratamento da leucemia infantil, torna-se evidente que a utilização de doadores não aparentados com incompatibilidade KIR em transplantes de células-tronco hematopoéticas tem demonstrado promissor potencial terapêutico. Além disso, as investigações de farmacocinética e segurança do fator estimulador de colônias de granulócitos peguado em crianças com leucemia aguda, proporcionam insights cruciais para otimizar a administração desses agentes terapêuticos.

Os estudos referentes ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas para leucemia mieloide aguda em primeira remissão completa corroboram a importância desse procedimento como uma estratégia terapêutica efetiva. Os resultados consolidam a relevância do transplante como um componente crucial do arsenal terapêutico contra a leucemia infantil, principalmente quando administrado em estágios iniciais da doença.

Em síntese, os avanços recentes no tratamento da leucemia infantil apresentam um panorama promissor. A incorporação de estratégias inovadoras, como o transplante de células-tronco hematopoéticas com doadores não aparentados e a otimização da farmacocinética de agentes terapêuticos, tem

demonstrado impactos positivos significativos. Esses progressos, aliados à consolidação do transplante de células-tronco como uma intervenção eficaz em estágios iniciais da leucemia mieloide aguda, refletem a evolução do tratamento pediátrico nessa área.

No entanto, é imperativo continuar investindo em pesquisa e inovação para aprimorar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis, visando melhores resultados e qualidade de vida para as crianças afetadas por esta doença.

## REFERÊNCIAS

DAVIES, Stella M. et al. A Phase 2 Trial of KIR-Mismatched Unrelated Donor Transplantation Using in Vivo T Cell Depletion with Antithymocyte Globulin in Acute Myelogenous Leukemia: Children's Oncology Group AAML05P1 Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 26, n. 4, p. 712-717, 2020.

LIU, Xi-Ting et al. Pharmacokinetics and safety of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with acute leukemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 87, n. 7, p. 3292-3300, 2021.

MADHUSOODHAN, P. Pallavi; CARROLL, William L.; BHATLA, Teena. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, jul. 2016.

MASETTI, Riccardo et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. *Annals of Hematology*, v. 101, n. 11, p. 2497-2506, 2022.

MUNIR, Faryal et al. Translational advances in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: narrative review of current and emerging molecular and immunotherapies. *Translational Pediatrics*, v. 12, n. 3, p. 487-502, 2023.

QUEUDEVILLE, Manon; EBINGER, Martin. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 11, p. 2544, 2021.

Schafer, E. S., Chao, K., Stevens, A. M., Jo, E., Hilsenbeck, S. G., Gossai, N. P., ... Kaplan, J. A. (2022). Real-world experience in treating pediatric relapsed/refractory or therapy-related myeloid malignancies with decitabine, vorinostat, and FLAG therapy based on a phase 1 study run by the TACL consortium. *Pediatric Blood & Cancer*, ONCOLOGY: RESEARCH ARTICLE.

STA NULLA, Martin et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome and short-term application of 6-thioguanine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, v. 35, p. 2650–2657, 2021.



ZENG, Xiaopei L. et al. Adherence to Oral Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia during Maintenance Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults: A Systematic Review. *Current Oncology*, v. 30, p. 720–748, 2023.

Lynggaard, L. S., Rank, C. U., Als-Nielsen, B., Hojfeldt, S. G., Heyman, M., Schmiegelow, K., & Albertsen, B. K. (2023). PEG- asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD014570.

Mitrakos, A., Kattamis, A., Katsibardi, K., Papadimitriou, S., Kitsiou-Tzeli, S., Kanavakis, E., & Tzetis, M. (2019). High resolution Chromosomal Microarray Analysis (CMA) enhances the genetic profile of pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia patients. *Leukemia Research*, 83, 106177.

Rahnama, R., Christodoulou, I., & Bonifant, C. L. (2022). Gene-Based Natural Killer Cell Therapies for the Treatment of Pediatric Hematologic Malignancies. *Hematol Oncol Clin N Am*, 36(5), 745–768.