

Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa

Treatment of acute lymphoid leukemia in children: a narrative review

DOI:10.34117/bjdv9n4-054

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 12/04/2023

Fernanda Weber

Graduanda em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009,
Mineiros - GO

E-mail: fernanda-weber@outlook.com

Mikaella Freitas Carrijo

Graduanda em Medicina pela Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009,
Mineiros - GO

E-mail: mikaella.f.carrijo@aluno.famp.edu.br

Érica Rezende Pereira

Mestra em Biociência Animal pela Universidade Federal de

Goiás (UFG) - Regional Jataí

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009,
Mineiros - GO

E-mail: ericarezende@fampfaculdade.com.br

Ana Carolina Ruiz

Mestra em Biotecnologia e Gestão Vitivinícola pela Universidade de

Caxias do Sul (UCS)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009,
Mineiros - GO

E-mail: anacarolina@fampfaculdade.com.br

Carla Adriana de Souza Oliveira Franco

Residência Médica em Pediatria pelo Hospital Regional de Taguatinga

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009,
Mineiros - GO

E-mail: carlaoliveira@fampfaculdade.com.br

Leana Ferreira Crispim

Mestra em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009, Mineiros - GO

E-mail: leanacrispim@fampfaculdade.com.br

Luciana Aparecida Guerra Silveira

Mestra em Promoção de Saúde pela Universidade de Franca (UNIFRAN)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009, Mineiros - GO

E-mail: lucianaguerra@fampfaculdade.com.br

Winícius Arildo Ferrerira Araújo

Mestre em Estomatologia pela Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP: 75832-009, Mineiros - GO

E-mail: winiciusaraujo94@gmail.com

RESUMO

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é uma neoplasia caracterizada por uma proliferação de linfoides primitivos. É mais comum na infância com um maior predomínio antes dos 5 anos de idade e representa o décimo câncer mais comum no Brasil. O objetivo desse trabalho é o entendimento das manifestações da doença e seus tratamentos, além de mostrar uma nova terapia que tem uma significativa promessa para o futuro do tratamento da LLA. São discutidos ao longo deste trabalho os sinais clínicos e diagnóstico da leucemia. E ainda, descrito os métodos diagnósticos e tratamentos que podem ser realizados, com suas principais indicações e efeitos adversos. Esta pesquisa surge a partir de uma revisão bibliográfica, baseando em publicações científicas dos últimos 12 anos, realizada através da busca bibliográfica nos bancos de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal Capes. Conclui-se que a LLA é uma neoplasia com evolução rápida e que necessita de uma abordagem multidisciplinar com uma assistência especializada em decorrência dos efeitos colaterais dos tratamentos. A quimioterapia e o transplante de células tronco mostram resultados com maiores taxas de recidiva. No entanto, a imunoterapia CAR-T cell tem mostrado resultados eficientes e promissores causando uma perspectiva importante na sobrevida da LLA.

Palavras-chave: Leucemia Linfoide Aguda, quimioterapia, terapia CAR com células T, transplante de células-tronco.

ABSTRACT

Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a neoplasm characterized by a proliferation of primitive lymphoids. It is more common in childhood with a higher prevalence before 5 years of age and represents the tenth most common cancer in Brazil. The objective of this work is to understand the manifestations of the disease and its treatments, in addition to showing a new therapy that has significant promise for the future of ALL treatment. The clinical signs and diagnosis of leukemia are discussed throughout this work. And yet,

described the diagnostic methods and treatments that can be performed, with their main indications and adverse effects. This research arises from a bibliographic review, based on scientific publications of the last 12 years, carried out through a bibliographic search in the PubMed, Scielo, Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) and Capes Portal databases. It is concluded that ALL is a rapidly evolving neoplasm that requires a multidisciplinary approach with specialized assistance due to the side effects of treatments. Chemotherapy and stem cell transplantation show results with higher rates of relapse. However, CAR-T cell immunotherapy has shown efficient and promising results, causing an important perspective on ALL survival.

Keywords: Acute Lymphoid Leukemia, chemotherapy, CAR therapy with T cells, stem cell transplantation.

1 INTRODUÇÃO

As leucemias caracterizam por uma neoplasia devido a aumento de leucócitos malignos na medula óssea e no sangue. São classificadas em agudas e crônicas. Se diferenciam, pois, as leucemias agudas são mais agressivas e as crônicas possuem uma progressão mais lenta e ainda, a leucemia aguda se origina de precursores linfóides primitivos, já a crônica derivam de linfócitos mais diferenciados. Além disso, se subdividem em leucemias mielóides e linfóides. (HOFFBRAND, et al, 2018).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) corresponde a uma neoplasia com proliferação aumentada de linfóides primitivos. Esses linfóides estão localizados na medula óssea, onde se acumulam e impedem a produção de plaquetas e glóbulos vermelhos, o que impede a ação das células precursoras como eritrócitos, granulócitos e megacariócitos. Os bloqueios dessas células impedem a diferenciação para madura. A LLA, ainda, é classificada em linhagem B ou T de acordo com fenótipo dos linfoblastos. A linhagem tipo B é dividida em pró-B comum, pré-B e B-maduro e essa diferenciação é feita pela diferenciação de maturação dos progenitores. A linhagem tipo T é diferenciada pela maturação das células T no timo e é dividida em pré-T, T-intermediário e T-maduro. (CAVALCANTE, et al., 2017). Sendo que a linhagem B representa 85% dos casos na LLA. (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017)

A LLA é mais comum na infância, com o pico de incidência até os 5 anos representando 75% dos casos. Após essa idade o risco de desenvolver essa doença abaixa vagarosamente até os 20 anos (ALMEIDA, et al., 2021). É menos comum e menos investigada nos adultos e ainda, apresentam uma forma mais grave. É mais comum em caucasianos quando comparados a afro-americanos. Com uma relação de 1,5/100.000 na população branca e 0,8/100.000 na população negra. (LEHNEN, et al., 2021).

Sobre a epidemiologia, segundo o INCA (2019), a incidência de leucemias no Brasil diminuiu, embora ainda represente o décimo câncer mais comum no país. O risco estimado para cada ano de 2020-2022 foi de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Ainda, foi observado que em países com alto níveis de desenvolvimento como Nova Zelândia, América do Norte e parte da Europa, apresenta as maiores taxas de leucemia em ambos os sexos (INCA, 2019).

A LLA ainda tem causa desconhecida, portanto pode ter fatores de risco como: histórico familiar com câncer, a mãe for tabagista durante a gravidez, tiver algum contato com produto agrotóxico durante a gravidez. (SILVA, D.C.S, et al, 2021).

O diagnóstico e o tratamento precoce são condições importantes no prognóstico na LLA, o que pode ser dificultado devido aos exames complexos em pacientes que dependem do sistema de saúde pública no Brasil. (AMARAL, JUVENALE, 2020). Outra dificuldade do diagnóstico da LLA se dá pelos sinais e sintomas que podem estar presentes em outras condições, o que aumenta os diagnósticos diferenciais como anemia aplástica, artrite reumatoide juvenil, mononucleose infecciosa, leishmaniose, púrpura trombocitopênica imune (NEHMY, et al., 2011).

As manifestações clínicas são bem heterogêneas e inespecíficas e tem uma variação de acordo com comprometimento da doença, os principais exemplos são: fadiga, anorexia, cansaço e infecções frequentes (DIAS, et al., 2016). A LLA apresenta manifestações musculoesqueléticas que são sinais iniciais sendo as articulações do joelho as mais acometidas, mas também quadris, punhos, tornozelos e cotovelos são relatados. No exame físico, pode ser observado palidez, petéquias, equimoses, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia (DUTRA, 2020).

Para o diagnóstico da LLA, o hemograma é inicialmente utilizado e é o primeiro exame a ser alterado. É usado para analisar leucocitose que ocorrem em 80% dos casos, além de uma plaquetopenia (DIAS, et al., 2016). Pode surgir anemia do tipo normocítica e normocrômica com reticulócitos baixos. E a contagem de plaquetas pode ser normal ou muito baixa (GUERRA, et al., 2015).

O mielograma é um exame complementar feito através de punção da medula óssea e analisa a morfologia e produção das células sanguíneas. É analisado tamanho, formato, tipo e feita a contagem dessas células. Neste exame é possível avaliar se houve a substituição das células normais por células leucêmicas imaturas que são denominadas de blastos. Quando a porcentagem de blastos é igual ou maior a 20%, temos o diagnóstico

de leucemia aguda. O mielograma também auxilia na classificação das células doentes como mielóides ou linfóides (SANTOS et al., 2022).

Assim que o diagnóstico é confirmado inicialmente os pacientes são tratados com a quimioterapia. Seu objetivo inicial é fazer com que os sinais e sintomas da doença desapareçam e que as células leucêmicas não sejam mais encontradas em amostras da medula óssea e as contagens de sangue voltem ao normal. Este tratamento é dividido em três etapas: indução, consolidação e manutenção, levando-se em consideração vários quesitos para a definição do protocolo mais adequado (CAVALCANTE et al., 2017).

Com a necessidade de reduzir o risco de recidiva e elevar as possibilidades de cura do paciente o Transplante De Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), configura-se como uma alternativa eficaz, embora ainda possa ter, em alguns casos, elevada taxa de complicações (LAMEGO, et al. 2010).

O TCTH é utilizado quando os tratamentos convencionais não são eficazes (LIMA et al., 2018) e quando apresentam maior risco de recaídas (MORANDO et al., 2010). Em 2017, mais 40.000 pessoas realizaram esse transplante no Brasil (LIMA et al., 2018). Nosso país tem o terceiro maior banco de dados de doação de medula óssea no mundo, atrás apenas dos Estados Unidos e da Alemanha (BRASIL, 2022).

O tratamento inicial padrão da LLA atualmente inclui quimioterapia geralmente seguida por transplante de células-tronco. Estes tratamentos mais convencionais costumam ser eficazes em grande parte dos casos. No entanto em pacientes recidivados ou refratários, para os quais os tratamentos convencionais não apresentam resultados satisfatórios a terapia genética conhecida como **Car-T Cell** é uma nova opção de tratamento. Em fase de testes, essa terapia é aprovada somente para o tratamento de pacientes com até 25 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária ou recidivada, mas segue como uma promessa para tratamento de tumores sólidos futuramente (BROWN, SHAH, 2018).

As células CAR T são células produzidas em laboratório derivadas das células mais importantes do nosso sistema de defesa, as células T. São terapias personalizadas e agem em alvos específicos, usando células do paciente e não medicamentos sintéticos (CRUZ, MATEUS, BORGES, 2019).

A partir de então, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão narrativa de literatura relatando os principais aspectos da leucemia linfóide aguda, abordando sobre sinais e sintomas, métodos de diagnóstico e os principais tratamentos da doença. Além

dos tratamentos convencionais objetiva-se mostrar o avanço da medicina e tecnologia em terapia inovadoras para o tratamento da LLA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura sobre a importância do tratamento da leucemia e suas complicações. A revisão narrativa é uma forma simplificada e não sistematizada de revisar a literatura, sendo o processo em que a pesquisa pode ser mais ampla e pouco específica, abordando o tema de forma livre e sem rigor metodológico (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

A revisão foi realizada através da busca bibliográfica nos bancos de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal Capes.

A pesquisa foi realizada no período compreendido entre os meses de fevereiro a outubro de 2022. Os descritores utilizados foram: leucemia linfóide aguda, quimioterapia; terapia CAR com células T; transplante de células-tronco. Para selecionar os artigos foram utilizadas combinações destes descritores.

Os critérios de inclusão para a realização deste estudo foram artigos completos publicados nas bases de dados selecionadas, artigos disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol publicados nos últimos 12 anos, de 2010 a 2022. Foram excluídos os trabalhos duplicados, incompletos ou que não se alinhavam a temática proposta.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

O tratamento da LLA tem objetivo de diminuir células tumorais proliferadas. Neste contexto **a combinação de vários medicamentos é utilizada para controle da doença, de acordo com cada caso, levando sempre em consideração vários fatores como: tipo de câncer, localização do tumor, estadiamento da doença, estado geral de saúde do paciente. É importante a escolha adequada do melhor esquema de tratamento e sua sequência para garantir as melhores chances de cura aos pacientes** (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

O tratamento com a quimioterapia é dividido em várias etapas. A primeira etapa é terapia de indução que tem por objetivo impulsionar a restauração de produção de células sanguíneas normais, sendo realizado juntamente com a quimioterapia intratecal para a proteção do sistema nervoso central. Após esta fase, inicia-se a etapa de consolidação, que consiste num período de tratamento intenso que almeja a prevenção de

células resistentes aos medicamentos. Essa etapa associa a quimioterapia sistêmica com a intratecal. Em meio a outras drogas uma das mais utilizadas nesta etapa é o metotrexato (MTX) que atua inativando a disseminação das células malignas. Entre 6 a 12 meses de tratamento intensivo, começa a fase de manutenção, na qual tem o objetivo de impedir o retorno da doença. Este período do tratamento pode se estender até 2 anos (CAVALCANTE et al., 2017).

É esperado que, após a fase de indução, ocorra a erradicação completa das células anormais, com o mínimo de efeitos adversos possíveis, no período de 4 a 6 meses. O sucesso nessa fase é maior em crianças do que em adultos (INABA, GREAVES, MULLIGHAN, 2013). Pacientes em que há remissão completa na terceira e quinta semana de tratamento exibem um melhor prognóstico (LEHNEN et al., 2021).

A ação de medicamentos quimioterápicos nas células tumorais inibe o ciclo celular e a síntese de DNA. (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017). No entanto, esses medicamentos quimioterápicos não agem somente nas células neoplásicas, atuando em todos os tecidos do organismo com rápida proliferação (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Com isso, ao atingir as células normais, promovem efeitos colaterais como pancitopenia, náuseas, quedas de cabelos e mal-estar. E tardiamente, podem causar infertilidade, sequelas do sistema nervoso central (SNC) e mutagênese. Além de depressão de função e hipoplasia da MO, em consequência disso, uma leucopenia e debilidade imunológica o que torna o paciente mais vulnerável a infecções (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

A radioterapia pode ser associada com a quimioterapia com o objetivo de eliminar células leucêmicas na MO e órgãos que essas células estejam infiltradas (SOUZA, et al., 2020). A ação da radioterapia é induzir a ionização celular tendo como resultado a produção de nitrogênio e oxigênio reativas que atuam nos radicais livres, levando a um dano celular (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

3.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO

De acordo com Almeida et al., 2021 e Pinheiro et al., 2019 o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é realizado naqueles pacientes com leucemia de alto risco ao diagnóstico e com chance de recidiva em 5 anos a partir do início do tratamento.

O transplante é realizado por uma infusão intravenosa de células-tronco hematopoiéticas com o propósito de reconstruir a função medular e imune dos pacientes com leucemia. Após essa infusão, os pacientes podem evoluir com complicações pois seu sistema imunológico desenvolve lentamente (IZU et al., 2021).

É classificado quanto a fonte doadora que pode ser autólogo, singênico e alogênico. Quando as células do próprio paciente são colhidas e tratadas antes da infusão, é chamado de autólogo. Já quando o doador são gêmeos homozigotos: transplante singênico. E ainda, pode ser classificado como alogênico quando não é nenhum dos dois citados anteriormente. Sendo esse, um doador parente ou não do receptor (DIAS, et al., 2020).

Os resultados de diferentes estudos sugerem que o TCTH alogênico pode curar até 50% a 60% dos receptores, que não atingiriam tal resultado somente com quimioterapia. A busca por um doador compatível no transplante alogênico pode dificultar e tornar mais tardio o tratamento, já que apenas 30% dos pacientes terão um doador compatível (MORANDO et al., 2010; ALMEIDA, et al., 2021).

O transplante é realizado inicialmente por quimioterapia em altas doses com objetivo de destruição medular e após é infundido células tronco autólogas ou alogênicas na medula óssea. Pode ser realizado com irradiação do corpo inteiro com o propósito de eliminar células malignas do sistema hematopoiético e imune do paciente diagnosticado com leucemia. O procedimento consiste na exposição de todo o corpo do paciente à uma quantidade de radiação, de forma segura e controlada, com muito rigor técnico e protocolos específicos, preparando o paciente para passar pelo transplante. Em casos de transplante de células-tronco alogênico, a irradiação do corpo inteiro contribui para menor taxa de rejeição (HOFFBRAND, et al., 2018).

Há poucos estudos que mostram resultados do transplante em crianças com leucemia linfóide aguda. Em um estudo realizado em instituições brasileiras entre 1990 e 2007 com 119 pacientes diagnosticados com leucemia linfóide aguda mostrou que a sobrevivência global para esses pacientes foi de 43% em três anos. E ainda, os resultados mostraram que aqueles pacientes condicionados com irradiação corporal total obtiveram menor incidência de recidiva (MORANDO, et al., 2010).

Para essa terapia, deve ser considerado alguns fatores que podem acarretar na qualidade de vida do paciente pós-transplantado como idade, presença de comorbidades, prognóstico, o tempo de diagnóstico e condições sociais para diminuir a chance de intervenção do tratamento. Diversos autores apontam a importância de tornar a decisão

mais criteriosa quanto a escolha como melhor tratamento e dar ciência ao paciente e sua família sobre as possíveis complicações pós cirúrgicos (MARQUES, et al., 2017).

A principal consequência após um transplante alogênico de células hematopoéticas é a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) que se refere a uma resposta imune acentuada, desencadeada por linfócitos do doador. Eles reconhecem as células do receptor como estranhas e passam a agredir os órgãos do paciente. Este quadro é relativamente comum, de intensidade variável, no entanto pode ser controlada com medicamentos adequados (CIGOLINI, ZAMPIERI, FERNANDES, 2011).

De acordo com Blazar, Murphy e Abedi (2012), a DECH atinge cerca de 30% dos pacientes transplantados e naqueles transplantes que ocorrem através de um doador que não é parente do paciente as chances são maiores de 30 a 65%. É considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade após um transplante alogênico de células hematopoéticas sendo fatal em 15% dos casos.

Faria (2021) ressalta as inúmeras complicações que o procedimento pode ocasionar, sendo eles alterações pulmonares, neurológicas, esqueléticas, renais, cardiovasculares, podendo inclusive evoluir para óbito. Frascino (2019) corrobora com o autor supracitado indicando que de 62% a 95% das crianças que passaram por transplante de medula óssea desenvolvem algumas destas complicações inclusive tardiamente.

Outra observação é quanto a pancitopenia presente nesses pacientes, em que ficam susceptíveis a infecções, além de micositose que gera um desconforto na fala e deglutição. (MARQUES, et al., 2017).

Quanto as complicações ligadas à saúde mental do paciente pediátrico pós-transplantado, destaca-se ansiedade e depressão que podem estar presente até anos depois. Ainda, levando em conta, os pais desses pacientes que podem desenvolver medo, ansiedade e até transtorno do estresse pós-traumático, já que se responsabilizam por todo o processo de internação, mudança de rotina, despesas médicas e abdicação de emprego. (DIAS, et al., 2020).

3.3 CÉLULAS CAR-T

Dentre os novos tratamentos para a LLA destaca-se a terapia com linfócitos T modificados do paciente expressando receptores antigênicos quiméricos (CAR-T) específicos para o reconhecimento de marcadores de células tumorais (ANNESLEY et al., 2018).

O procedimento mais comum em terapia com células CAR-T começa com a extração de células T do próprio doente, um processo chamado leucoferese. As células T são então geneticamente modificadas e finalmente são perfundidas no doente, prontas para combater o tumor. Elas atuam reprogramando as próprias células do paciente contra a doença (KHALIL et al., 2016).

De acordo com Brown, Shah (2018), há uma necessidade não atendida em pacientes com LLA recidivante ou refratária, uma vez que aproximadamente 20% dos pacientes pediátricos e 60% dos pacientes adultos apresentam recaída após uma resposta inicial completa às terapias convencionais, (quimioterapia e transplante) e a sobrevida média após a recaída é tipicamente curto.

Neste sentido as terapias que são usadas células T receptoras antigênicas (CART-T) tem sido uma opção favorável e com bons resultados em pacientes com LLA refratária e recidivante com 90% de remissão completa em pacientes reinfundidos com essas células. (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019). Esse tratamento já tem um alto desenvolvimento nos Estados Unidos, Europa e China. (COLUNGA-PEDRAZA et al., 2022).

Os receptores das células T são utilizados nessa técnica pois são capazes de reconhecer os antígenos das células tumorais, além de reprogramar o funcionamento e especificidade das células T (SOUZA et al., 2020).

Os antígenos quiméricos são capazes de reconhecer e ativar as células T específicas do tumor que desencadeia uma cascata de sinalização. Em consequência disso, há uma indução da citólise e secreção e proliferação de citocinas. Essa terapia é direcionada contra a glicoproteína CD 19 que estão presentes nos tumores hematopoiéticos, voltado a leucemia linfóide aguda tipo B (NARDO et al., 2021).

O Kymriah® (tisagenlecleucel), fabricado pela farmacêutica suíça Novartis Biociências, é um produto de terapia gênica baseada em células T de receptores de antígenos quiméricos, chamadas “CAR T-Cell”. No dia 30 de agosto de 2017, O Kymriah® foi a primeira terapia celular com células T CAR aprovada pela Food and Drug Administration (FDA). Sua primeira indicação foi para crianças e adultos, com idade inferior a 25 anos, com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda das células B recidivante e/ou refratária a tratamentos convencionais (FDA, 2017; NOVARTIS PHARMA, 2017). O produto foi também aprovado por outras autoridades regulatórias, a European Medicines Agency (EMA), na Europa; e a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), no Japão (CRUZ, MATEUS, BORGES, 2019).

A Anvisa aprovou o primeiro registro sanitário no Brasil para o Kymriah® em fevereiro de 2022. O ensaio clínico se encontra em fase inicial de desenvolvimento e deverá ser rigorosamente controlado para avaliação dos riscos e benefícios. A pesquisa clínica será realizada pelo Hospital Israelita Albert Einstein, com financiamento do Sistema Único de Saúde (SUS) (ANVISA, 2022).

A aprovação de Kymriah® para LLA se baseou nos resultados do estudo de fase II ELIANA, que demonstrou taxa de remissão completa com negativa de doença residual mínima em 81% dos pacientes pediátricos e adultos jovens tratados e sobrevida global de 90% em 6 meses e 76% em 12 meses (NOVARTIS PHARMA, 2017; VERNERIS et al., 2018).

Múltiplos estudos, mostraram que após apenas uma infusão intravenosa induziu a remissão completa (RC) com taxa de 70-90%. Além disso, foi observado RC em pacientes recidivados, que tiveram falha nos tratamentos anteriores, incluindo transplante de células-tronco hematopoiéticas (PEHLIVAN, DUNCAN, LEE, 2018).

Apesar das altas taxas de resultados eficazes, a terapia CAR-T cell apresenta efeitos colaterais. Os principais são a síndrome de liberação de citocinas (SRC) e neurotoxicidade. A SRC é uma resposta inflamatória sistêmica com o aumento do número de citocinas que manifesta com taquicardia, febre e mialgia, pode levar a falência múltipla de órgãos se não for controlada. A neurotoxicidade refere-se à alteração das funções do sistema nervoso central, tem como sintomas a encefalopatia, convulsões, afasia, tremores e delírio. (NETO, et al., 2022).

Nos 75 pacientes do estudo global ELIANA a síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 77% dos pacientes. Eventos neurológicos ocorreram em 40% dos pacientes. Como pode se observar os riscos associados ao tratamento são grandes, levando a cuidados em nível de UTI em alguns casos, mas foram minimizados na maioria dos pacientes com medidas de suporte e bloqueio de citocinas (VERNERIS et al., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LLA é uma neoplasia que acomete as células sanguíneas e tem uma evolução rápida, necessitando assim, de diagnóstico e tratamento precoce. Com a evolução dos métodos terapêuticos a sobrevida global da doença vem aumentando. Com isso, é essencial o conhecimento dos profissionais da saúde sobre sintomas, diagnóstico e tratamento da LLA.

A quimioterapia é o tratamento inicial para os pacientes diagnosticados com LLA. Atualmente este tratamento de base da doença está bem ancorado em protocolos quimioterápicos que envolvem múltiplos tipos de medicamentos e várias formas de combinação. No entanto, por serem tratamentos sistêmicos pouco seletivos, essas quimioterapias atingem não somente as células cancerígenas, mas também as demais células sadias do organismo.

Por vezes o Transplante de células-tronco se constitui como a principal chance de cura para pacientes com leucemia, no entanto vários fatores devem ser analisados para aumentar a segurança do procedimento. Isso se deve ao fato de que com frequência os pacientes transplantados apresentam complicações, sendo por muitas vezes consideradas complicações graves como a DECH. Neste sentido estes fatores podem ser considerados fatores limitantes a uma aplicação mais ampla dessa terapia.

Em todos os tratamentos para a LLA nota-se uma frequência significativa de efeitos adversos, no entanto na quimioterapia e no transplante de células tronco, as taxas de recidiva são maiores.

O tratamento da LLA tem registrado importantes avanços com o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A imunoterapia com células T tem mostrado um método terapêutico promissor e eficaz para pacientes com a doença avançada. Seu uso na terapêutica oncológica permite uma maior especificidade, pois diferentemente do tratamento convencional não afeta todas as células do organismo, apenas as células alvo, o que diminui os efeitos adversos. É uma abordagem recente, que vai ao encontro da necessidade não atendida por outros tratamentos, em casos de pacientes com câncer grave. Esta terapia foi aprovada recentemente no Brasil sendo considerada uma inovação no tratamento de LLA recidivante ou refratária, com remissões mais eficientes e um melhor prognóstico do que com os tratamentos convencionais.

Nos últimos 5 anos houveram progressos significativos da terapia com células T, no entanto paralelo aos progressos, surgiram obstáculos que dificultam o tratamento com as células reprogramadas que constituem principalmente os efeitos colaterais e o alto custo para a fabricação dessas células. O avanço nas pesquisas é indispensável para garantir o padrão de segurança e diminuir os efeitos colaterais, além de diminuir gastos de produção para que assim, o tratamento se torne acessível financeiramente. Com o avanço destes estudos, há esperança de que a imunoterapia contra o câncer possa se tornar mais acessível, beneficiando cada vez mais pacientes, no entanto a esperança deve ser

equilibrada com uma melhor compreensão dos riscos e benefícios associados a essas novas imunoterapias.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, S. A, et al. Immunotherapy with CART-cells as a new treatment perspective for relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 31: e-31209, 2021. Disponível em <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3839>.

AMARAL C. M., JUVENALE M. Acute lymphoid leukemia in child-youth patients. *Brazilian Journal of Health Review*. Curitiba, v. 3, n. 3, p. 4770-4784. May/jun, 2020. Disponível em <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/10295>.

ANNESLEY, C.E, et. al. The Evolution and Future of CAR T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* v.103, n.4, p. 591-598, 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer-1>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil tem o terceiro maior registro de doadores de medula óssea do mundo. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/brasil-tem-o-terceiro-maior-registro-de-doadores-de-medula-ossea-do-mundo>.

BLAZAR, B.R.; MURPHY, W.J.; ABEDI, M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol.* v.11, n.12(6) p.443-58, 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552454/>.

BROWN, P.A.; SHAH, B. Emerging Treatment Options for Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on CAR T-Cell Therapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 16(5S):651-655, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784748/>.

CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 151-164, 2017. Disponível em <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>

CIGOLINI M. P, ZAMPIERI J. T., FERNANDES M. S. "40 anos de transplante de células-tronco hematopoiéticas: da origem metodológica à prática clínica. *Brazilian Journal of Transplantation*, v. 14, n 2, p. 1495-1540, 2011.

COLUNGA-PEDRAZA, P. R. et al. Diagnóstico e tratamento da leucemia linfoblástica aguda na América Latina. *Hematologia*, v. 27, n. 1, p. 971-976, 2022.

CRUZ, M.; MATEUS, D.; BORGES, O. Células T com Recetor de Antígeno Químico (CAR): Uma Nova Estratégia Imunoterapêutica. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*,

v. 11, n. 2-3, p. 39-48, 2019. Disponível em <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/222>

DIAS P. A. R., et al. Influência do transplante de células tronco hematopoiéticas na qualidade de vida de pacientes pediátricos. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 14, p. e4618, 5 nov. 2020. Disponível em <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/4618>.

DIAS, P. P. et al. Mortalidade infantil por leucemia linfóide nas regiões do Brasil. Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde - ISSN:2236-1103, v. 6, n. 1, 17 ago. 2016. Disponível em <https://brazilianjournals.com.br/assets/ebooks/9671G694mQ9FO1x96FaeqDL754BRFqS9.pdf>

DUTRA R. A. et al., A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 7, p. e3529, 18 jun. 2020. Disponível em <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3529>;

FARIA, M. S. et al., Prevalência das complicações no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH): uma revisão sistemática. Brasília Med, v. 58, p.1-15, 2021.

FDA. FDA approval brings first gene therapy to the United States. U.S. Department of Health and Human Services, p. 1, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>

FERENHOF, H.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. Revista ACB, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 550-563, dez. 2016. Disponível em <https://revista.acbsc.org.br/racb/article/view/1194>.

FRASCINO, A. V. M. Estudo do crescimento e desenvolvimento craniofaciais em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-08112019-155809/publico/AlexandreVianaMonteiroFrascinoVersaoCorrigida.pdf>.

GUERRA, R. D. O. et al. Diagnóstico temprano de leucemia aguda em niños y adolescentes. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, La Paz, v. 54, n. 2, p. 110 – 115, 2015. Disponível em http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000200010.

HOFFBRAND, A. V. et al., Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7 ed., p. 146. – Porto Alegre: Editora Artmed, 2018.

INABA H, GREAVES M, MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381(9881): 1943-55, 2013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23523389/>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro. INCA, 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

IZU, M. et al. Cuidados de enfermagem com pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética. *Acta Paulista de Enfermagem* [online], v. 34, eAPE02892, 2021. Disponível em <https://www.scielo.br/j/appe/a/sxdQ5RzF56PTQNqtFHQ7Tyh/#>.

KHALIL, D. N. et al. The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, v.13, n. 5, p. 273–90, 2016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977780>.

LEHNEN, C et al., Leucemia linfocítica aguda: Relato de Caso. *Brazilian Journal of Development*. Curitiba, v.7, n.11, p. 103246-103260 nov. 2021. Disponível em <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/39193>.

LAMEGO, R.M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 2, n. 2, p. 108-115, 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/t6Vvq8TFm8qTVJgc78d9G5f/?lang=pt>.

LIMA, F. da C. et al., A importância das células-tronco no combate a leucemia. *Semana de Pesquisa e Extensão da Universidade Tiradentes - SEMPESq-SEMEX, [S. l.]*, n. 19, 2018.

MARQUES A. C, et al. Qualidade de vida nos primeiros seis meses pós-Transplante de células tronco hematopoiéticas. *Texto Contexto Enferm*, v. 26, n. 3, 2017. Disponível em <https://www.scielo.br/j/tce/a/sVPWmK6szS6YLqTqm79SD8w/?lang=pt#ModalArticles>.

MARTHO, L. J., DEGASPERI, G. R., TARSITANO, C. A. B. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda cart cells. *CuidArte, Enferm*, v. 11, n. 2, p. 168- 173, 2017. Disponível em <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v2/168.pdf>.

MORANDO, J. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: experiência de duas instituições Brasileiras. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online], v. 32, n.5, 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/hfBXV6cJnkczyVz4dxrcQQk/abstract/?lang=pt>

NARDO M., et al., Nardo, Mirella et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Review article: Cell therapy in solid tumors. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [online], v. 43, n. 2, p. 78-83, 2021. Disponível em <https://www.scielo.br/j/htct/a/FDfPHLKLN4gNZSnkgs4xjBm/abstract/?format=html&lang=en&stop=next#>

NEHMY, R. M. Q. et al. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v. 11, n. 3, p. 293 –299, jul./ set. 2011. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/kVPS4cQ8vDvC9YGPrTGhGBH/abstract/?lang=pt>.

NETO P., et al. Autologous Anti-CD19 CAR T-Cells immunotherapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients. A systematic review and meta-analysis. *Revista De Medicina*, v. 101, n. 5, e-181721. Disponível em <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/181721>.

NOVARTIS -The KYMRIA[®] experience. Disponível em: https://www.hcp.novartis.com/glo-balassets/products212/kymriah---full-site/ped-all/hcp-resour-ces/10911284_manufacturingbrochure-digital-version-v3.pdf

PEHLIVAN, K.C.; DUNCAN, B.B.; LEE, D.W. CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia: transforming the treatment of relapsed and refractory disease. *Curr Hematol Malig Rep*, v. 13, n. 5, p. 396-406. 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120708/>.

PEREIRA, V.C.; OLIVEIRA, P.A.F. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). *Perspectivas futuras para a cura do câncer. Brazilian Journal of health Review*, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 6, 1105-1124, mar./apr. 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1307>.

PINHEIRO, D. M, et al., Leucemia linfóide aguda tipo B: relato de um caso sem transplante de medula óssea. V Seminário científico do UNIFACIG. v.1, n.5, p.1-5, 2019.
SANTOS, J. da S. et al. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em crianças. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.]*, v. 11, n. 9, e39411919078, 2022.

SILVA, D.C.S, et al. Perfil Infanto-juvenil e Sobrevida de Pacientes com Leucemia Linfóide Aguda do Semiárido Brasileiro / Perfil infanto-juvenil e sobrevida de pacientes com leucemia linfóide aguda do semiárido brasileiro. *Brazilian Journal of health Review*,, [S. l.] , v. 7, n. 3, pág. 25085–25093, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n3-286. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/26193>.

SOUZA K. et al., T CAR cell directed immunotherapy for the treatment of acute lymphoid leukemia. *Research, Society and Development*, v. 9, n.11e72891110372, 2020.

VERNERIS, M.R. et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. v. 378, n 5, p. 439-448. Feb, 2018.

ZAGO, M. A; FALCÃO R. P.; PASQUINI R; *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, p. 305-307, 2013.