

Avanços no tratamento de leucemia infantil: novas terapias para aumentar as chances de cura

Advances in the treatment of childhood leukemia: new therapies to improve cure rates

Avances en el tratamiento de la leucemia infantil: nuevas terapias para aumentar las oportunidades de cura

Fabrizio Werner Brenneke Martins¹, Cassiana Marinho Melo², Nilian Alvez do Couto³, Renato Pinheiro Conrado⁴

Como citar esse artigo. Martins, FWB. Melo, CM. Couto, NA. Conrado, RP. Avanços no tratamento de leucemia infantil: novas terapias para aumentar as chances de cura. Rev Pró-UniverSUS. 2025; 16(4):91-100.



Resumo

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a forma mais prevalente de câncer infantil, com pico de incidência entre 2 e 5 anos, apesar da quimioterapia ser o tratamento padrão, novas terapias surgem como esperança para casos refratários. Metodologia: Caracterizado como uma revisão de literatura de natureza descritiva e exploratória examina avanços terapêuticos na LLA pediátrica, com foco em impacto nas taxas de cura e qualidade de vida, tendo uma análise que abrange artigos científicos e diretrizes de 2018 a 2025. Resultado e Discussão: As novas terapias como as células CAR-T é uma abordagem inovadora em casos refratários e recidivantes, envolvendo a modificação genética de linfócitos T do paciente para reconhecer e eliminar células leucêmicas que expressam CD19. O sistema CRISPR-Cas9, utilizado para editar genes, têm mostrado potencial em tratamentos personalizados, modulação de células T e investigação de mecanismos moleculares do câncer. A nanotecnologia tem revolucionado o tratamento do câncer, permitindo o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos e melhorando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos adversos, sendo que na LLA, a nanotecnologia tem sido usada para transportar agentes quimioterápicos e imunoterapias, além de superar resistência tumoral. Conclusão: A revisão evidencia o progresso no tratamento da LLA com CAR-T, CRISPR e nanotecnologia, melhorando a sobrevida e qualidade de vida, apesar dos benefícios, o alto custo e a necessidade de estudos de longo prazo são desafios.

Palavras-chave: Saúde da Criança; Leucemia; Imunoterapia; Terapia Genética; Nanotecnologia; Tratamento Farmacológico.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most prevalent form of pediatric cancer, with a peak incidence between 2 and 5 years of age. Despite chemotherapy being the standard treatment, new therapies emerge as hope for refractory cases. Methodology: This study is a descriptive and exploratory literature review examining therapeutic advancements in pediatric ALL, focusing on the impact on cure rates and quality of life, analyzing scientific articles and guidelines from 2018 to 2025. Results and Discussion: New therapies such as CAR-T cells represent an innovative approach in refractory and relapsed cases, involving the genetic modification of the patient's T lymphocytes to recognize and eliminate leukemia cells expressing CD19. The CRISPR-Cas9 system, used for gene editing, has shown potential in personalized treatments, modulation of T cells, and investigation of molecular mechanisms in cancer. Nanotechnology has revolutionized cancer treatment by enabling the development of controlled drug delivery systems, improving therapeutic efficacy, and reducing adverse effects. In ALL, nanotechnology has been used to deliver chemotherapy agents and immunotherapies, as well as overcoming tumor resistance. Conclusion: The review highlights the progress in ALL treatment with CAR-T, CRISPR, and nanotechnology, improving survival and quality of life. However, the high cost and the need for long-term studies remain challenges.

Key words: Pediatric Health; Leukemia; Immunotherapy; Gene Therapy; Nanotechnology; Pharmacological Treatment.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la forma más prevalente de cáncer infantil, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años. A pesar de que la quimioterapia es el tratamiento estándar, surgen nuevas terapias como esperanza para casos refractarios. Metodología: Caracterizada como una revisión de literatura de naturaleza descriptiva y exploratoria, examina los avances terapéuticos en la LLA pediátrica, con enfoque en el impacto en las tasas de curación y calidad de vida, abarcando un análisis de artículos científicos y directrices de 2018 a 2025. Resultados y Discusión: Las nuevas terapias, como las células CAR-T, representan un enfoque innovador en casos refractarios y recurrentes, implicando la modificación genética de los linfocitos T del paciente para reconocer y eliminar células leucémicas que expresan CD19. El sistema CRISPR-Cas9, utilizado para la edición genética, ha demostrado potencial en tratamientos personalizados, modulación de células T e investigación de mecanismos moleculares del cáncer. La nanotecnología ha revolucionado el tratamiento del cáncer, permitiendo el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos. En la LLA, la nanotecnología se ha utilizado para transportar agentes quimioterápicos e inmunoterapias, además de superar la resistencia tumoral. Conclusión: La revisión evidencia el progreso en el tratamiento de la LLA con CAR-T, CRISPR y nanotecnología, mejorando la supervivencia y calidad de vida. A pesar de los beneficios, el alto costo y la necesidad de estudios a largo plazo siguen siendo desafíos.

Palabras clave: Salud Infantil; Leucemia; Inmunoterapia; Terapia Génica; Nanotecnología; Tratamiento Farmacológico.

Afiliação dos autores:

¹Discente (Graduação) Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: Fabrizio.brenneke@sempreceub.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0914-6335>

²Discente (Graduação) Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: Cassianammelo@sempreceub.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1529-6946>

³Discente (Graduação) Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil. E-mail: Nilian.couto@sempreceub.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5407-9796>

⁴Docente do Curso de Enfermagem (Mestrado em Enfermagem) Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil. Email: Renato.conrado@ceub.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3596-1015>

* E-mail de correspondência: Fabrizio.brenneke@sempreceub.com

Recebido em: 28/04/25 Aceito em: 24/11/25

Introdução

O câncer compreende um amplo conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado e anormal das células, resultando em mais de uma centena de tipos distintos de neoplasias malignas, essas alterações podem ocorrer em praticamente qualquer tecido do organismo e são desencadeadas por fatores genéticos e ambientais ao longo do processo de crescimento e diferenciação celular¹⁻². A patologia pode se manifestar em qualquer fase da vida, desde a infância até a velhice, sendo que cada tipo de câncer apresenta características singulares dependendo do local de origem, no entanto, todos compartilham um princípio comum, a proliferação desregulada das células¹⁻².

Dentre as diversas formas de câncer, a leucemia se destaca como uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação desordenada de células sanguíneas imaturas na medula óssea, sem a formação de massas tumorais sólidas²⁻⁴. A classificação da doença se baseia na velocidade de progressão e no tipo celular afetado, resultando em quatro principais subtipos: leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia linfóide crônica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC)²⁻⁴. Enquanto as formas crônicas, compostas por células mais diferenciadas, são raras na população pediátrica, as variantes agudas, formadas por células imaturas, podem acometer pessoas de qualquer idade, sendo que no contexto da oncologia pediátrica, a LLA se sobressai como o subtipo mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos de leucemia aguda na infância²⁻⁴.

A incidência anual global da LLA varia entre 50 e 200 casos por milhão de crianças e entre 90 e 300 casos por milhão de adolescentes, sendo a neoplasia infantil mais comum, ela representa cerca de 33% de todas as neoplasias em crianças de 0 a 14 anos e 26% em adolescentes de 0 a 19 anos⁵⁻⁷. Embora a doença possa afetar diferentes faixas etárias, sua maior incidência ocorre entre os 2 e 5 anos, com um pico estimado entre os 2 e 3 anos de idade, além disso, a LLA acomete meninos e meninas de forma relativamente equilibrada, embora a incidência seja ligeiramente maior no sexo masculino⁵⁻⁷.

Seus fatores desencadeantes ainda não são plenamente esclarecidos, no entanto, fatores genéticos e ambientais desempenham um papel crucial em sua etiologia^{5,8}. A LLA pode ter origem na vida intrauterina, dado que o DNA fetal é particularmente sensível a agentes danosos, especialmente nos estágios iniciais da gestação, nesse período, a exposição a substâncias potencialmente cancerígenas, como pesticidas e produtos químicos domésticos, pode comprometer o desenvolvimento fetal e favorecer a leucemogênese^{5,8}.

Além de seu impacto biológico, a leucemia linfóide aguda acarreta consequências sociais e emocionais profundas, afetando não apenas os pacientes, mas também suas famílias, que enfrentam uma série de desafios decorrentes do diagnóstico e tratamento intensivo⁶. O tratamento exige internações frequentes, o uso prolongado de quimioterápicos potentes e acompanhamento médico especializado contínuo, configurando um desafio tanto para os sistemas de saúde quanto para os familiares, além disso, muitas crianças diagnosticadas com LLA enfrentam dificuldades de aprendizado e comprometimento cognitivo, consequência da neurotoxicidade induzida pelos quimioterápicos, o que agrava ainda mais o impacto da doença no desenvolvimento das crianças⁶.

O tratamento das leucemias é predominantemente baseado na quimioterapia, frequentemente associada a terapias-alvo, como o inibidor de tirosina quinase imatinibe, que tem mostrado eficácia no controle de determinadas formas da doença⁹. No entanto, os quimioterápicos não discriminam entre células neoplásicas e normais, resultando em efeitos colaterais substanciais, como alopecia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, infecções, hematomas e fadiga, que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes¹⁰⁻¹¹. Com o intuito de mitigar esses efeitos adversos e reduzir a probabilidade de recidiva, novas estratégias terapêuticas estão sendo desenvolvidas, dentre essas, destaca-se o tratamento com células CAR-T, uma abordagem inovadora que tem demonstrado altas taxas de resposta em casos de leucemia recidivante ou refratária, oferecendo esperança para pacientes com poucas opções de tratamento¹⁰⁻¹¹.

Ademais, a edição genética, particularmente a tecnologia CRISPR, tem revolucionado o tratamento da LLA ao permitir a modificação direta do DNA das células leucêmicas, essa abordagem possibilita a correção de mutações associadas à progressão da doença, restaurando o funcionamento adequado das células T ou B e potencializando a eficácia das terapias com células CAR-T, reduzindo a probabilidade de recidiva⁶. Outra estratégia promissora é a aplicação da nanotecnologia na terapia da leucemia, as nanopartículas apresentam a capacidade de atravessar barreiras fisiológicas e penetrar nos tecidos biológicos, viabilizando a administração direcionada de fármacos diretamente ao tumor¹²⁻¹³. Essa tecnologia aprimora significativamente a biodisponibilidade dos medicamentos, possibilitando a liberação controlada dos compostos terapêuticos, além de mitigar os efeitos colaterais, reduzindo substancialmente a toxicidade sistêmica do tratamento¹²⁻¹³.

Diante desse cenário, o objetivo deste estudo é proporcionar uma atualização aprofundada, fundamentada em publicações científicas recentes, sobre as inovações terapêuticas para leucemias, com

ênfase na melhoria do prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. Especificamente, almeja-se analisar os avanços substanciais no tratamento da leucemia infantil, identificando novas terapias e protocolos que potencializam as taxas de cura, além de comparar a eficácia das diversas abordagens terapêuticas. A pesquisa visa responder à seguinte questão central: Quais são os avanços mais recentes no tratamento da leucemia infantil e como esses progressos impactam as taxas de cura e a qualidade de vida dos pacientes?

Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura de natureza descritiva e exploratória, com o propósito de analisar os avanços mais recentes no tratamento da leucemia infantil, enfatizando novas abordagens terapêuticas e seus impactos tanto nas taxas de cura quanto na qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa foi conduzida a partir da análise de artigos científicos, diretrizes atualizadas e publicações institucionais de relevância na área da hematologia e oncologia pediátrica. Busca-se, assim, garantir um embasamento sólido e abrangente, permitindo uma compreensão aprofundada das inovações no manejo da doença. Entre os aspectos abordados, destacam-se as terapias-alvo, a imunoterapia, os avanços na terapia celular e os protocolos de tratamento personalizados, que têm redefinido o prognóstico dos pacientes pediátricos.

Foram definidos critérios para a seleção das fontes a fim de garantir a relevância e atualidade das informações. Serão incluídos: Artigos publicados entre 2018 e 2025 em periódicos indexados nas bases de dados científicas, como PubMed, Scielo, Google Acadêmico e LILACS selecionados com base em descritores como “Neoplasias”, “Leucemia”, “Leucemia Mieloide”, “Leucemia Mielomonocítica Juvenil”, “Leucemia Aguda Bifenotípica”, “Saúde da Criança”, “Enfermagem Pediátrica”, “Cuidado da Criança”, “Nanotecnologia”, “Imunoterapia”, “Terapia Genética”, “Oncologia”, “Quimioterapia Combinada”, “Tratamento Farmacológico”, “Diagnóstico Clínico”, “Política de Saúde”, “Diagnóstico”, “Política Pública”, “Detecção Precoce de Câncer”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. Estudos publicados em línguas diferentes, aqueles que não apresentem dados quantitativos ou qualitativos relevantes sobre o tema, bem como publicações anteriores a 2018, salvo as que sejam essenciais para a compreensão do assunto, relatos de casos isolados, dissertações e teses que não foram publicadas em periódicos científicos, não serão incluídos.

Desenvolvimento Teórico e Discussão

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação desregulada das células precursoras linfóides, denominadas blastos, que têm a capacidade de infiltrar a medula óssea, o sangue periférico e diversos sítios extramedulares¹⁴⁻¹⁶. Trata-se da forma mais prevalente de leucemia na população pediátrica, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos dessa condição em crianças em que sua patogênese envolve a substituição das células hematopoéticas normais por clones celulares malignos, comprometendo de maneira significativa a hematopoiese e resultando em um quadro clínico multifacetado e altamente variável¹⁴⁻¹⁶.

Sendo uma condição altamente heterogênea, esta enfermidade é caracterizada por uma complexa interação de fatores genéticos que influenciam sua origem, progressão e resposta terapêutica¹⁴⁻¹⁶. Embora a maioria dos casos de LLA se manifeste em pacientes previamente saudáveis, diversos fatores predisponentes, especialmente alterações genéticas, podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento da doença, dentre esses fatores, destacam-se síndromes genéticas, como a síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatose tipo 1, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia, além de mutações germinativas em genes-chave, como PAX5, ETV6, TP53, e variantes polimórficas nos genes ARID5B, CDKN2A e IKZF1^{5,8}.

A base genética da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é multifatorial, envolvendo uma complexa interação de alterações cromossômicas e mutações sequenciais, dentre essas anormalidades, destaca-se a translocação t(12;21)(p13;q22), frequentemente observada em casos pediátricos, e a translocação t(9;22), responsável pela fusão BCR-ABL1, ambas associadas ao desenvolvimento da doença^{14,16}. Além disso, a hiperploídia, caracterizada pelo aumento no número de cromossomos, é uma alteração recorrente, essas modificações genéticas podem ocorrer de forma isolada ou combinada, influenciando diretamente o prognóstico da LLA, em particular, a translocação t(9;22) está relacionada a um desfecho clínico menos favorável, com maior risco de recidiva^{14,16}.

O sequenciamento genômico avançado tem permitido uma caracterização detalhada do perfil genético da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), revelando uma ampla diversidade de mutações e rearranjos cromossômicos, além de aprofundar a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes à doença, esses achados têm viabilizado a identificação de potenciais alvos terapêuticos^{14,16}. A detecção precoce de subtipos genéticos, como a fusão BCR-ABL1 e outras mutações associadas, possibilita a personalização do

tratamento, favorecendo a adoção de abordagens mais eficazes, entre essas estratégias, destaca-se o uso de inibidores de tirosina quinase, que têm demonstrado um impacto significativo na sobrevida dos pacientes ^{14,16}.

Além das síndromes genéticas e das alterações cromossômicas, fatores ambientais e hereditários também estão associados a essa neoplasia, sendo a incidência maior em gêmeos monozigóticos, possivelmente devido à transferência de clones pré-leucêmicos entre os fetos durante a gestação ^{17,14,16}. Embora fatores como idade paterna avançada e histórico de perda fetal materna pareçam ter uma influência menor na predisposição à leucemia, o contato intraútero ou pós-natal com agentes mutagênicos, como pesticidas, radiação ionizante e infecções virais (como Epstein-Barr e HIV), contribui significativamente para o desenvolvimento da doença, favorecendo mutações genéticas que aumentam esse risco ^{17,14,16}.

A exposição a pesticidas, especialmente, tem sido amplamente associada ao desenvolvimento de leucemia, uma vez que essas substâncias induzem alterações moleculares no organismo, como anomalias cromossômicas e estresse oxidativo, além de causarem danos diretos ao DNA, dentre os pesticidas com ação carcinogênica, destacam-se o Diuron e o Fosmete, amplamente utilizados em cultivos agrícolas no Brasil ¹⁶⁻¹⁷. A proximidade de áreas de plantio ou viveiros que empregam esses produtos eleva consideravelmente o risco, particularmente em crianças cujas mães foram expostas a esses agentes, o fraturamento hidráulico e a poluição gerada pela queima de combustíveis fósseis liberam substâncias carcinogênicas, como benzeno e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, em áreas residenciais, o que agrava ainda mais o risco, especialmente para crianças que vivem em regiões com alta concentração de tráfego e zonas industriais ¹⁶⁻¹⁷.

Fatores relacionados à exposição intraútero, como o contato com substâncias químicas tóxicas, têm repercussões significativas no desenvolvimento fetal, e a exposição materna ao benzeno, por exemplo, tem sido correlacionada ao aumento do risco de leucemia nos filhos, devido à capacidade do benzeno de atravessar a barreira placentária e induzir mutações genéticas ¹⁶⁻¹⁸. Assim, a exposição a altas temperaturas no início da gestação pode induzir estresse oxidativo e promover processos inflamatórios, além disso, infecções virais maternas, como as infecções urinárias e respiratórias, têm o potencial de prejudicar o desenvolvimento fetal, provocando mutações nas células hematopoéticas e, conseqüentemente, elevando o risco ¹⁶⁻¹⁷.

Além dos fatores ambientais e genéticos, as alterações no sistema imunológico também desempenham um papel significativo, pois crianças com LLA apresentam desequilíbrios nas interleucinas, com níveis reduzidos de IL-10 e elevados de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que são

essenciais na regulação das respostas imunes ¹⁶⁻¹⁷. Essa desregulação imunológica pode ser atribuída à exposição insuficiente a patógenos comuns na infância, resultando em um sistema imunológico subdesenvolvido e mais suscetível a respostas exageradas a infecções. Além disso, o microbioma intestinal parece ter um papel crucial na etiopatogenia da doença, uma vez que foi observada uma diversidade reduzida de bactérias benéficas em crianças diagnosticadas com LLA ¹⁶⁻¹⁷.

Os sintomas da leucemia infantil são frequentemente inespecíficos, o que dificulta a diferenciação de outras condições prevalentes na infância, tornando o diagnóstico um desafio, entre os sinais mais comuns estão febre, fadiga, palidez e tendência a hematomas, os quais podem ser facilmente confundidos com manifestações de diversas patologias ^{11, 18}. A presença de anemia, trombocitopenia e neutropenia, resultantes da infiltração das células tumorais na medula óssea, está intimamente associada a esses sintomas, além disso, podem ocorrer sangramentos espontâneos, infecções frequentes, sudorese noturna, perda de peso e linfadenopatia ^{11, 18}. O comprometimento dos órgãos como fígado e baço, evidenciado por hepatomegalia e esplenomegalia, também pode ser observado, dependendo da extensão da doença, em alguns casos, os sintomas iniciais podem ser confundidos com quadros comuns na infância, como coqueluche, mononucleose infecciosa, processos inflamatórios, artrite reumatoide juvenil e artralgia ^{11, 18}.

O diagnóstico inicia-se com a avaliação do hemograma, que frequentemente revela leucocitose em 80% dos casos, geralmente associada à plaquetopenia, e a anemia normocítica e normocrômica, com baixos níveis de reticulócitos também podendo ser observada ^{16, 19}. a contagem de plaquetas pode apresentar-se normal ou consideravelmente reduzida, complementando esse diagnóstico, o mielograma, realizado por punção da medula óssea, é essencial, pois permite a análise detalhada da morfologia das células sanguíneas, evidenciando a substituição das células normais por blastos, que são células leucêmicas imaturas ^{16, 19}. A confirmação do diagnóstico de leucemia aguda é estabelecida quando a porcentagem de blastos na medula óssea atinge 20% ou mais, e o mielograma também é fundamental para classificar os tipos celulares doentes como mieloides e linfoides ^{16, 19}.

Além do mielograma, a imunofenotipagem por citometria de fluxo desempenha um papel fundamental na identificação de marcadores específicos, permitindo a estratificação dos riscos e a definição do prognóstico do paciente ^{16, 19}. Em pacientes pediátricos, é relevante destacar que aproximadamente 80% dos casos de LLA têm origem em precursores de células B, enquanto 15% estão associados a células T e 5% a células B maduras, a identificação precisa desses marcadores e a categorização das células malignas são essenciais para estabelecer a

conduta terapêutica mais adequada, possibilitando um tratamento direcionado e personalizado para cada caso ^{16, 19}.

A análise imunofenotípica desempenha um papel fundamental na classificação das leucemias agudas, pois possibilita a distinção entre as diferentes linhagens celulares e a avaliação do grau de maturação das células, contribuindo diretamente para a estratificação de risco e o monitoramento dos pacientes, esse exame detecta os marcadores de superfície dos blastos, garantindo maior precisão diagnóstica ao diferenciar leucemias linfóides e mielóides com base nos antígenos expressos em distintos estágios de maturação celular ^{16, 20}. Na leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B, os antígenos IgM e IgD são expressos durante a fase de desenvolvimento dos linfócitos B, sendo que marcadores como CD79a, CD10, CD19 e CD22 são empregados para a identificação dos subtipos da doença ^{16, 20}.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem B é categorizada em quatro subtipos: pró-B, B comum, pré-B e B maduro ^{16, 19-20}. O subtipo pró-B, responsável por aproximadamente 5% dos casos infantis e frequentemente diagnosticado em crianças com menos de dois anos, distingue-se pela ausência do marcador CD10 e está associado a quadros de leucocitose elevada, enquanto o subtipo B comum, considerado de melhor prognóstico, expressa CD10 em cerca de 75% dos casos pediátricos, além de apresentar CD22 citoplasmático e CD19, sendo este último identificado em aproximadamente 50% dos casos adultos ^{16, 19-20}. o subtipo pré-B corresponde a 15% dos casos em crianças e 10% em adultos, caracterizando-se pela presença da cadeia μ citoplasmática, além da expressão dos marcadores CD19, CD20 e CD10 ^{16, 19-20}, já o subtipo B maduro, cuja frequência varia entre 2% e 5%, manifesta as cadeias leves de imunoglobulina (Kappa ou Lambda) na superfície celular, apresentando morfologia semelhante às células do linfoma de Burkitt ^{16, 19-20}.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linhagem T é classificada com base nos estágios de maturação dos linfócitos T, sendo segmentada em pré-T, intermediário e T maduro ^{16, 19-20}. A determinação precisa desse subtipo leucêmico ocorre por meio da identificação de marcadores imunofenotípicos específicos, em que as células precursoras de linfócitos T exibem CD3c restrito ao citoplasma, além de expressarem CD2, CD7, CD5 e TdT, enquanto as do estágio intermediário apresentam CD3 e CD2 na superfície, além de CD1a e possível coexpressão de CD4 e CD8 ^{16, 19-20}. LLA T representa cerca de 25% dos casos em adultos e 15% em crianças, sendo mais incidente no sexo masculino, esse subtipo está frequentemente relacionado a leucocitose exacerbada, presença de massa mediastinal e infiltração no sistema nervoso central, fatores que contribuem

para uma evolução clínica mais agressiva, o desfecho em crianças com LLA T tende a ser menos favorável, exigindo esquemas terapêuticos de maior complexidade em comparação à LLA de linhagem B ^{16, 19-20}.

Tratamentos Convencionais

Quimioterapia

A quimioterapia constitui a principal abordagem terapêutica para a leucemia, especialmente na leucemia linfoblástica aguda (LLA), em razão de sua comprovada eficácia na elevação das taxas de sobrevida e remissão, quando instaurada precocemente, essa estratégia terapêutica proporciona um prognóstico altamente favorável, com índices de remissão que podem alcançar 98% a 99%, desde que as células neoplásicas não desenvolvam resistência aos fármacos utilizados ^{6, 21-22}.

O protocolo terapêutico da LLA é estruturado em três etapas sucessivas: indução, consolidação e manutenção, sendo que, na fase de indução, a vincristina e a L-asparaginase figuram entre os agentes quimioterápicos mais empregados ^{6, 21-22}. A etapa de consolidação é caracterizada pela administração de metotrexato por via intravenosa e intratecal, em combinação com citarabina, a fim de erradicar eventuais células leucêmicas remanescentes, na fase de manutenção, o metotrexato oral é utilizado em associação a corticosteróides, como a dexametasona, que, além de possuir maior potência terapêutica, apresenta elevada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, reduzindo a probabilidade de recidivas no sistema nervoso central (SNC), contudo, seu emprego contínuo está relacionado a efeitos adversos significativos, incluindo maior suscetibilidade a infecções e risco aumentado de necrose avascular ^{6, 21-22}.

Para pacientes diagnosticados com LLA de linhagem T (T-LLA) ou linfoma linfoblástico de células T (T-LBL), especialmente em casos de recidiva após esquemas terapêuticos prévios, a nelarabina, um análogo de purina, tem se mostrado uma alternativa promissora, esse agente atua como um pró-fármaco, promovendo a inibição da síntese de DNA e reduzindo substancialmente a recorrência da doença no SNC, além de contribuir para uma taxa de sobrevida global de cinco anos, apesar de sua eficácia, a administração da nelarabina está associada a eventos adversos, tais como neuropatias periféricas, tontura, ataxia e disfunções hematológicas, incluindo neutropenia e trombocitopenia ^{6, 21-22}.

Radioterapia

A radioterapia constitui um método terapêutico amplamente empregado na erradicação de células anômalas, notadamente as cancerígenas, e no contexto da leucemia, sua eficácia se potencializa quando combinada à quimioterapia, permitindo a eliminação das células leucêmicas infiltradas na medula óssea e em

outros tecidos comprometidos, podendo ser conduzida de maneira externa, por meio de equipamentos que direcionam feixes de radiação para a região acometida, ou interna, utilizando implantes ou cateteres que liberam radiação diretamente no foco patológico^{19, 23-24}.

A técnica fundamenta-se na utilização de radiação ionizante, capaz de induzir a ionização celular e gerar radicais livres que deterioram as células neoplásicas, sendo frequentemente aplicada após procedimentos cirúrgicos para erradicar possíveis remanescentes malignos, mas também podendo ser adotada como abordagem primária ou paliativa, visando o alívio sintomático, especialmente em tumores que provocam compressão de estruturas vitais, como no encéfalo^{19, 23-24}.

Apesar de sua eficácia, a radioterapia pode desencadear diversos efeitos adversos, incluindo fadiga intensa, alopecia, processos inflamatórios, dor, disfunções gastrointestinais e urinárias, além de impactos sobre a fertilidade^{19, 23-24}. Em pacientes pediátricos, especialmente menores de três anos, a exposição à radiação exige extrema cautela devido ao risco de repercussões a longo prazo no desenvolvimento neurológico, o que pode acarretar déficits cognitivos, dificuldades de aprendizado, alterações comportamentais e perda de memória, além de manifestações como náuseas, vômitos e a síndrome de sonolência radioinduzida, que são ocorrências comuns^{19, 23-24}.

A ponderação entre os benefícios e os riscos dessa modalidade terapêutica é essencial, visto que a progressão da leucemia sem a devida intervenção pode representar uma ameaça à vida do paciente, além disso, a necrose radioinduzida, caracterizada pela deterioração tecidual no sítio tratado, pode demandar estratégias complementares, como administração de corticosteróides ou, em situações mais severas, a realização de um novo procedimento cirúrgico^{19, 23-24}.

Transplante de Medula Óssea

O transplante de medula óssea, também denominado transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), configura-se como uma abordagem terapêutica de grande relevância para pacientes com leucemia mieloide aguda, em especial aqueles com risco elevado de recidiva ou que não apresentaram resposta satisfatória à quimioterapia^{11, 19, 23-24}. Consistindo na infusão de células-tronco hematopoiéticas com o objetivo de restaurar a função medular e imunológica do paciente, podendo ser realizado a partir de diversas fontes de doadores: autólogo, singênico ou alogênico, sendo que no autólogo o paciente recebe suas próprias células-tronco, previamente coletadas e armazenadas, no singênico o doador é um irmão gêmeo homozigoto, enquanto o alogênico envolve o uso de células-tronco de um doador

que pode ser parente ou não do paciente^{11, 19, 23-24}.

O TCTH alogênico tem se mostrado particularmente eficaz em pacientes com leucemia de alto risco, oferecendo potencial para cura em até 50-60% dos casos, índice consideravelmente superior ao tratamento exclusivo com quimioterapia, contudo, a busca por um doador compatível pode tornar o processo mais demorado, visto que apenas 30% dos pacientes possuem um doador compatível na família^{11, 19, 23-24}. Este transplante é precedido por quimioterapia de doses elevadas, com a finalidade de erradicar a medula óssea do paciente, seguida pela infusão das células-tronco do doador. Em alguns casos, a irradiação corporal total pode ser necessária para eliminar células malignas do sistema hematopoiético e imunológico, o que auxilia na redução da taxa de rejeição, especialmente no caso do transplante alogênico^{11, 19, 23-24}.

Embora o transplante de células-tronco hematopoiéticas seja uma intervenção terapêutica eficaz, ele pode acarretar uma série de efeitos adversos, como infecções, náuseas, fraqueza generalizada e comprometimentos cardíacos e pulmonares, além de a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) ser uma complicação frequente no transplante alogênico, caracterizando-se pela agressão das células do doador aos órgãos do receptor, sendo essa reação imunológica controlável geralmente por meio do uso de medicamentos imunossuppressores^{11, 19, 23-24}.

Novas Terapias e Protocolos Terapia CAR-T

A terapia com Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) representa uma abordagem terapêutica inovadora e altamente precisa no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA), com destaque para os casos refratários e recidivantes, especialmente na população pediátrica, fundamentando-se na modificação genética dos linfócitos T autólogos, conferindo-lhes a habilidade de identificar e erradicar células leucêmicas que expressam antígenos específicos, como o CD19, amplamente presente na LLA de linhagem B^{6, 10-11, 14}.

O protocolo terapêutico inicia-se com a aférese, um procedimento no qual o sangue do paciente é coletado e processado para isolar as células T, enquanto os outros componentes sanguíneos são reinfundidos, e em seguida, no ambiente laboratorial, essas células são geneticamente alteradas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR), composto por um domínio extracelular específico para o reconhecimento do CD19 e domínios intracelulares responsáveis pela ativação da resposta imunológica^{6, 10-11, 14}.

Após a transdução genética, as células CAR-T passam por um processo de expansão clonal *ex vivo*, garantindo a obtenção de um número adequado de células para a infusão terapêutica, e antes da administração das células modificadas, os pacientes submetem-se a

um regime de linfodepleção, geralmente baseado no uso de quimioterápicos, com a finalidade de reduzir a carga tumoral e criar um microambiente imunológico propício para a persistência e proliferação das células CAR-T^{6, 10-11, 14}.

Uma vez infundidas na corrente sanguínea, as células CAR-T são capazes de reconhecer e se ligar às células leucêmicas CD19+, promovendo a ativação e amplificação da resposta imunológica citotóxica, e o sucesso dessa estratégia tem sido evidenciado por terapias aprovadas, como o tisagenlecleucel (Kymriah) e o axicabtagene ciloleucel (Yescarta), que demonstram taxas de remissão significativas em pacientes pediátricos com LLA recidivante ou refratária^{6, 10-11, 14}.

No entanto, apesar da eficácia comprovada, a terapia com células CAR-T enfrenta desafios consideráveis, incluindo efeitos adversos graves, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade, os quais demandam monitoramento clínico rigoroso, além disso, a resistência tumoral mediada pelo escape antigênico, caracterizada pela perda da expressão do CD19 nas células leucêmicas, pode comprometer a eficácia do tratamento^{6, 10-11, 14}. Para enfrentar esses desafios, estratégias emergentes envolvem o desenvolvimento de CARs de segunda e terceira geração, capazes de reconhecer múltiplos antígenos, bem como abordagens combinadas com agentes imunomoduladores para potencializar a resposta terapêutica^{6, 10-11, 14}.

Além das células CAR-T, outras terapias imunológicas têm mostrado grande relevância no manejo da LLA, como o blinatumomabe, um anticorpo biespecífico direcionado aos linfócitos T contra células CD19+, que tem sido utilizado com sucesso em pacientes refratários, oferecendo uma alternativa menos tóxica em relação à quimioterapia convencional, e o inotuzumabe ozogamicina, um conjugado anticorpo-fármaco direcionado ao CD22, que tem demonstrado eficácia na LLA de linhagem B^{6, 10-11, 14}. Para pacientes com LLA positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph+), a combinação de inibidores de tirosina quinase, como o imatinibe, com terapias imunológicas tem contribuído para uma melhoria nos prognósticos clínicos^{6, 10-11, 14}.

Edição genética (CRISPR)

O sistema CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) constitui uma inovadora ferramenta de edição genômica, originalmente identificada como um mecanismo de defesa bacteriana contra invasores virais, sendo subsequentemente adaptada para a manipulação genética em células de mamíferos²⁵⁻²⁸. Sua aplicação no campo da oncologia tem ganhado destaque devido à sua notável capacidade de corrigir mutações genéticas e manipular genes de maneira altamente precisa, promovendo avanços significativos no tratamento de neoplasias e nas terapias

genéticas²⁵⁻²⁸.

A relevância do CRISPR no contexto oncológico reside em seu potencial de corrigir mutações carcinogênicas e modificar genes supressores de tumor, permitindo a restauração de funções celulares fundamentais que são comprometidas durante o desenvolvimento tumoral, e a edição genética utilizando o sistema CRISPR-Cas9 é realizada por meio da introdução de um RNA guia (sgRNA), o qual direciona a enzima Cas9 até a sequência de DNA alvo, onde a Cas9 efetua um corte no DNA, ativando os mecanismos de reparo celular²⁵⁻²⁸. Esse reparo pode ocorrer por dois processos principais: o reparo por junção de extremidades não homólogas (NHEJ), mais suscetível à geração de mutações indesejadas, e o reparo por recombinação homóloga (HDR), que permite uma inserção ou correção precisa de sequências de DNA²⁵⁻²⁸. O NHEJ, ao resultar na inativação do gene alvo, é eficaz para a realização de knockout de genes, enquanto o HDR é utilizado para substituir mutações carcinogênicas por sequências genéticas corretas²⁵⁻²⁸.

A edição do genoma por CRISPR tem sido aplicada no tratamento de diversas neoplasias, incluindo a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), onde mutações no gene IDH2, associadas ao desenvolvimento da doença, podem ser manipuladas para aprimorar a compreensão da carcinogênese e promover o desenvolvimento de terapias personalizadas, e a correção dessas mutações, por meio do CRISPR, pode auxiliar na erradicação das células tumorais, melhorando a resposta ao tratamento²⁵⁻²⁸.

Além da correção de mutações, o CRISPR tem sido utilizado na modulação de células T, componentes essenciais do sistema imunológico, com destaque para as terapias CAR-T, que têm demonstrado grande potencial no tratamento de neoplasias²⁵⁻²⁸. Essa técnica envolve a modificação das células T do paciente para que elas reconheçam e combatam as células tumorais de maneira mais eficaz. O CRISPR facilita a inserção ou modificação de genes específicos nas células T, aprimorando sua capacidade de combater o câncer²⁵⁻²⁸.

Adicionalmente, a tecnologia CRISPR-Cas9 tem se mostrado indispensável para a investigação dos mecanismos moleculares do câncer, pois a manipulação genética permite o estudo de protooncogenes e genes supressores de tumor, contribuindo para a elucidação dos processos de carcinogênese e da dinâmica da heterogeneidade tumoral²⁵⁻²⁸. A capacidade de modificar múltiplos loci genômicos de forma simultânea (multiplexação) torna essa técnica uma ferramenta poderosa na exploração de novos alvos terapêuticos, além de possibilitar o desenvolvimento de estratégias para contornar a resistência à quimioterapia²⁵⁻²⁸.

Nanotecnologia

A nanotecnologia viabiliza a manipulação de materiais em escalas nanométricas, abrangendo dimensões variáveis entre 5-10 nm e até 1000 nm, e os nanomateriais possuem, no mínimo, uma de suas dimensões nesse intervalo, como diâmetro, área superficial ou porosidade, com suas propriedades sendo diretamente influenciadas pela forma, tamanho e a química de sua superfície^{12-13,29}. No contexto farmacêutico, as nanopartículas são amplamente aplicadas como sistemas de liberação controlada de fármacos, proporcionando benefícios significativos, como a proteção contra degradação ou eliminação precoce do fármaco, uma grande razão superfície-volume, que permite uma carga maior de princípio ativo, aumento da solubilidade de compostos hidrofóbicos e direcionamento seletivo aos tecidos-alvo, aprimorado pelo fenômeno de permeação e retenção aumentada (EPR), permitindo alcançar resultados terapêuticos equivalentes ou superiores com doses mais baixas de fármaco^{12-13,29}.

Diversos tipos de nanocarreadores são explorados no setor da saúde, incluindo lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, materiais à base de silício ou carbono, e nanopartículas magnéticas, sendo que as nanopartículas poliméricas podem ser subdivididas em nanoesferas e nanocápsulas, de acordo com suas estruturas, com as nanocápsulas possuindo um núcleo líquido revestido por uma camada polimérica, onde o fármaco pode estar dissolvido ou disperso, e as nanoesferas sendo compostas por uma matriz polimérica que distribui o fármaco de maneira uniforme, e essas formas têm ampla aplicação em estratégias de direcionamento preciso e controle da liberação de substâncias terapêuticas^{12-13,29}.

A aplicação da nanotecnologia no tratamento oncológico tem mostrado um enorme potencial, especialmente no combate à leucemia e tumores sólidos, sendo a leucemia uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anômala de leucócitos, tanto na medula óssea quanto no sangue periférico, podendo se manifestar em diversas formas, como leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia linfóide crônica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC)^{12-13,29}. A LLA, que é a forma mais comum em crianças, apresenta um curso clínico rápido, demandando intervenções terapêuticas imediatas, como quimioterapia intensiva, transplante de medula óssea e terapias-alvo^{12-13,29}.

O imatinibe, um inibidor da tirosina quinase, destaca-se no tratamento da LMC, sendo a opção terapêutica de primeira linha, com seu mecanismo de ação envolvendo a inibição da oncoproteína BCR-ABL, o que bloqueia a proliferação das células leucêmicas, embora tenha sido observada resistência ao imatinibe em alguns casos, bem como efeitos adversos, como

distúrbios gastrointestinais e toxicidade hepática e cardíaca^{12-13,29}. Diversas abordagens inovadoras têm sido desenvolvidas para superar essas limitações, incluindo a utilização de nanopartículas para encapsular o imatinibe, bem como sua combinação com outros agentes terapêuticos, como nanopartículas de ouro e curcumina, estratégias que aumentam a captação celular do fármaco, potencializam sua citotoxicidade e contribuem para a modulação da resistência tumoral^{12-13,29}.

No contexto específico da LLA, a nanotecnologia tem permitido avanços consideráveis, com nanopartículas poliméricas e lipossomas sendo empregado no transporte de agentes quimioterápicos, como vincristina e daunorrubicina, o que contribui para a redução de efeitos colaterais e aprimoramento da eficácia terapêutica^{12-13,29}. Adicionalmente, sistemas nanotecnológicos possibilitam a entrega de RNA de interferência (siRNA), promovendo o silenciamento de genes envolvidos na resistência tumoral e tornando o tratamento mais eficiente, enquanto a combinação de nanopartículas com imunoterapias, como anticorpos monoclonais direcionados contra o CD19, tem apresentado resultados promissores no tratamento da LLA, promovendo um aumento na taxa de remissão da doença, otimizando a resposta terapêutica e minimizando os efeitos adversos, garantindo um tratamento mais preciso e seguro para os pacientes^{12-13,29}.

O câncer, uma das principais causas de morte no mundo, é frequentemente tratado com quimioterapia, que busca eliminar ou inibir a proliferação das células tumorais, contudo, a utilização contínua de agentes antitumorais pode resultar no desenvolvimento de resistência celular e efeitos adversos graves^{12-13,29}. A nanotecnologia oferece soluções inovadoras ao permitir a liberação controlada de fármacos diretamente no tecido tumoral, minimizando os danos às células saudáveis e reduzindo os efeitos colaterais. Essa abordagem tem se mostrado particularmente eficaz no tratamento de cânceres resistentes às terapias convencionais, proporcionando maior precisão terapêutica e diminuindo a toxicidade sistêmica^{12-13,29}.

Ademais, as nanopartículas oferecem a possibilidade de administrar terapias múltiplas de forma concomitante, como a combinação de quimioterapia com agentes imunoterápicos ou sensibilizadores tumorais, o que potencializa a resposta terapêutica e contorna mecanismos de resistência tumoral^{12-13,29}. A liberação controlada e gradual dos fármacos minimiza a sobrecarga no organismo e estende a ação terapêutica, reduzindo a necessidade de administrações frequentes. Contudo, obstáculos como a toxicidade potencial, barreiras fisiológicas e a deposição indesejada em órgãos saudáveis ainda exigem investigações adicionais para aperfeiçoar essa tecnologia^{12-13,29}.

Conclusão

Em conclusão, os avanços terapêuticos no tratamento da leucemia infantil oferecem perspectivas extremamente promissoras, refletindo um progresso significativo nas abordagens que aumentaram as chances de cura e a qualidade de vida dos pacientes. A resposta à questão central deste estudo, “Os avanços recentes no tratamento da leucemia infantil impactam diretamente as taxas de cura e a qualidade de vida dos pacientes?”, é afirmativa. As terapias inovadoras, como a terapia CAR-T, a edição genética com CRISPR e a nanotecnologia, têm demonstrado um impacto positivo significativo nas taxas de cura, além de promoverem uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes. Esses tratamentos têm mostrado grande potencial, especialmente em casos refratários ou de difícil manejo, proporcionando remissões duradouras e uma redução nos efeitos colaterais debilitantes da quimioterapia convencional.

No entanto, para que esses avanços se traduzam em resultados amplamente acessíveis e eficazes, é necessário um investimento contínuo em pesquisas mais aprofundadas. Embora as terapias inovadoras mostrem grande potencial, ainda existem desafios importantes a serem superados. A viabilidade econômica dessas terapias, juntamente com a expansão do acesso a tratamentos em diferentes regiões do mundo, continua a ser um obstáculo considerável. Além disso, a realização de estudos sobre os efeitos em longo prazo dessas abordagens terapêuticas é fundamental para garantir sua segurança, eficácia e sustentabilidade.

Assim, o futuro do tratamento da leucemia infantil dependerá de uma combinação eficaz entre inovações tecnológicas e melhorias na implementação prática dessas terapias. Dessa forma, é necessário um esforço coletivo para garantir que esses avanços científicos cheguem a todos os pacientes, independentemente de sua localização ou condições socioeconômicas, promovendo a equidade no acesso aos tratamentos e garantindo que as perspectivas de cura e de uma melhor qualidade de vida se tornem uma realidade para todas as crianças.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. Cardoso WC, Siqueira AS. Potencial terapêutico contra o câncer utilizando a tecnologia de edição de genes crispr-cas9: uma revisão da

literatura. *Revista Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*. 2023;15(3):1-15.

2. Ferreira CA. Intervenções de enfermagem segundo a taxonomia nic em pacientes oncopediatricos com leucemia. Bauru, SP. [Trabalho de Conclusão de Curso], Centro Universitário Sagrado Coração. 2023.

3. Costa JCA, Pereira LS, Trindade JFA, et al. Leucemia pediátrica: uma análise abrangente das terapias atuais e perspectivas de pesquisa. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2023;5(5):1829-41.

4. Herkert CMM, Pinto AMAC, Cardoso AIQ. Caracterização das intervenções por leucemia infantil em uma capital brasileira. *Research, Society and Development*. 2022; 11(15):e194111536548.

5. Eduarda M. Exposição parental à pesticida e o risco de leucemia mieloide aguda na infância: Uma revisão sistemática e metanálise. Rio de Janeiro. [Trabalho de Conclusão de Curso], Instituto Nacional de Câncer. 2019.

6. Gripp IM, Nacari ALFJ, Faria IL et al. Leucemia Linfoblástica Aguda em Pediatria: Epidemiologia, diagnóstico, terapias-alvo e desafios no tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*;2024;7(9):e75785.

7. Vieira AF, Neves B, Tonelli SR. Perfil epidemiológico da leucemia linfóide nas regiões do Brasil. *UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2018 ;14(37) :130-143.

8. Luquetti CM, Rizzardi BM, Souza MEB, et al. Leucemia Linfóide Aguda: visão clínica geral em crianças. *Journal of medical and biosciences Research*. 2024; (1)3: 1255-63.

9. Grimaldi M, Galante V, Gitahy L et al. Suscetibilidade genética terapêutica em pacientes com leucemia mieloide: atualização. *Revista Sociedade Científica*. 2024;7(1): 558-77.

10. Maciel R R. Biologia sintética aplicada a imunoterapia com células CAR-T no tratamento de neoplasias: uma revisão narrativa. Santa Catarina. [Trabalho de Conclusão de Curso], Universidade Federal de Santa Catarina. 2023.

11. Zillig GR. CAR-T cell como tratamento para a Leucemia Linfoblástica Aguda de células B em crianças. São Paulo. [Trabalho de Conclusão de Curso], Centro Universitário São Camilo. 2023.

12. Santana E S, Reis LBT, Sousa EM et al. Nanotecnologia no tratamento personalizado do Câncer: inovação que redefine a precisão e eficiência na terapia oncológica. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*. 2025;17(2):e7578.

13. Schuster GR, Aquino S, Silva TVL et al. Nanotecnologia na medicina: avanços, aplicações e desafios na administração direcionada de medicamentos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2025;25:e18998.

14. Coelho LMF, Souza GBN, Dantas EMOC et al. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) na população pediátrica: marcadores moleculares e implicações terapêuticas. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(6):32399-32413.

15. Santos JS, Sá LFP, Mata JPO; et al. Diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda em crianças. *Research, Society and Development*. 2022;11(9):e39411919078.

16. Souza TP, Oliveira SBM, Velano CEE. Diagnóstico e manejo da leucemia linfoblástica aguda (LLA): uma revisão literária. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2021;2(1):45-50.

17. Bibó IS, Pereira BM, Ferrari DN et al. Análise dos fatores de risco na leucemia linfoblástica aguda infantil: Uma síntese da literatura científica. *Research Society and Development*. 2024;13(10):e115131047193.

18. Teixeira M. avaliação dos fatores genéticos e ambientais na predisposição a leucemia infantil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2024;10(11):6574-6589.

19. Weber F Carrijo MF, Pereira ÉR et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*. 2023;9(4):13353-69.

20. Moreira FL, Ferreira IRP, Rosário WR et al. Avaliação dos aspectos citológicos e laboratoriais da leucemia linfóide aguda. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021;13(5):e7171.

21. Fernandes GF, Santana GN, Ellen et al. Implicações clínicas e inovações nanobiotecnológicas da enzima L-asparaginase no tratamento da leucemia linfocítica aguda. *Forum Rondoniense de Pesquisa*. 2022,3(8):1-5.

22. Subramaniam P, Caldas LHTA, Ricarte RG et al. alterações orais da quimioterapia em pacientes infantojuvenis com leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Saúde Funcional*. 2021;9(2):133-

- 50.
23. Alexandre J, Neto LO, Melo F. Tratamento das leucemias infantojuvenis: o papel crucial da quimioterapia e radioterapia. *Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica*. 2024;1(1): 514-18.
24. Dias LS, Lucena KP, Lima ME et al. Leucemia: uma análise multidisciplinar para a compreensão e abordagem integral. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2024;24(6):e15663.
25. Barroso DZ, Caroline A, Silva LD et al. CRISPR aplicado à oncologia: uma revisão de literatura. *Revista Caderno Pedagógico*. 2024;21(10):e8541.
26. Bonner W. Crispr/cas9: atualizações, limitações e expectativas. Santa Catarina. [Trabalho de Conclusão de Curso], Universidade Federal de Santa Catarina. 2024.
27. Santos VS, Wiethölter P. contribuições da engenharia genética no tratamento de doenças. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(3):31157-76.
28. Vitor S. Inativação do receptor PD1 por CRISPR/Cas9 para melhoramento da imunoterapia com células CAR-T. São Paulo. [Trabalho de Conclusão de Curso], Instituto Butantan. 2023.
29. Oliveira TV. Tecnologias emergentes empregando polifenóis ou imatinibe: nanotecnologia e impressão 3D. [Dissertação] Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2021.