

USO DE BLINATUMOMABE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA REFRATÁRIA/RECIDIVANTE EM CRIANÇAS

USE OF BLINATUMOMAB IN TREATING REFRACTORY/RELAPSING ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA IN CHILDREN

EL USO DE BLINATUMOMABE EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA REFRATARIA/RECIDIVANTE EN NIÑOS

Anna Clara Martinelli de Souza¹

Caroline Oliveira Gomes²

Alexander da Silva Pinto Filho³

Diego Rodrigues Vieira⁴

RESUMO: A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na infância. Atualmente, a partir do aperfeiçoamento do tratamento no decorrer das últimas décadas, tem-se estabelecida uma terapêutica padrão de alto desempenho, ao manter taxas de sobrevida superiores a 90%. Contudo, ainda há uma parcela de pacientes que não compartilham desse prognóstico, ao apresentarem recidivas ou refratariedade a quimioterapia. À estes, estima-se uma perspectiva clínica menos favorável, com taxas de sobrevivência inferiores a 40%. Diante desse cenário, a imunoterapia surge como um tratamento mais preciso e específico, com um perfil de toxicidade reduzido, em alternância à terapêutica padrão, e, consequentemente, maior eficácia e tolerabilidade. Nesse contexto, o imunoterápico blinatumomabe comprovadamente proporcionou maiores taxas de sobrevida, bem como de remissão completa, e negatização sustentada de doença residual mínima, ao mesmo tempo em que demonstrou perfil de segurança favorável, com menor ocorrência de eventos adversos, e inferiores efeitos deletérios à imunidade, oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes. Esse estudo teve como objetivo a elaboração de uma revisão sistemática da literatura, a fim de concluir a eficácia do blinatumomabe no tratamento de crianças com LLA recidivantes/refratárias ao tratamento, consolidando-o como uma ferramenta essencial no manejo da doença.

8713

Palavras-chave: Imunoterapia. Leucemia Linfóide Aguda. Criança.

ABSTRACT: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant neoplasm in childhood. Currently, based on improvements in treatment over the last few decades, a high-performance standard therapy has been established, maintaining survival rates above 90%. However, there are still a number of patients who do not share this prognosis, as they experience recurrence or refractoriness to chemotherapy. For these patients, the clinical outlook is less favorable, with survival rates below 40%. Given this scenario, immunotherapy emerges as a more precise and specific treatment, with a reduced toxicity profile, as an alternative to standard therapy, and, consequently, greater efficacy and tolerability. In this context, the immunotherapeutic blinatumomab has been shown to provide higher survival rates, as well as complete remission and sustained negativity of minimal residual disease, while demonstrating a favorable safety profile, with fewer adverse events and less deleterious effects on immunity, offering patients a better quality of life. The objective of this study was to conduct a systematic review of the literature in order to conclude the efficacy of blinatumomab in the treatment of children with relapsed/refractory ALL, consolidating it as an essential tool in the management of the disease.

Keywords: Immunotherapy. Acute Lymphoid Leukemia. Children.

¹Discente, Universidade de Vassouras.

²Discente, Universidade de Vassouras.

³Discente, Universidade de Vassouras.

⁴Doutor, Universidade de Vassouras.

RESUMEN: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más común en la infancia. Actualmente, gracias a las mejoras en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, se ha establecido una terapia estándar de alto rendimiento, que mantiene tasas de supervivencia superiores al 90 %. Sin embargo, todavía hay una parte de los pacientes que no comparten este pronóstico, ya que presentan recidivas o refractariedad a la quimioterapia. Para estos, se estima una perspectiva clínica menos favorable, con tasas de supervivencia inferiores al 40 %. Ante este escenario, la inmunoterapia surge como un tratamiento más preciso y específico, con un perfil de toxicidad reducido, como alternativa a la terapia estándar y, en consecuencia, con mayor eficacia y tolerabilidad. En este contexto, el inmunoterapéutico blinatumomab ha demostrado proporcionar mayores tasas de supervivencia, así como de remisión completa y negativización sostenida de la enfermedad residual mínima, al tiempo que ha demostrado un perfil de seguridad favorable, con menor incidencia de eventos adversos y menores efectos perjudiciales para la inmunidad, lo que ofrece una mejor calidad de vida a los pacientes. El objetivo de este estudio fue elaborar una revisión sistemática de la literatura para concluir la eficacia del blinatumomab en el tratamiento de niños con LLA recidivante/refractaria al tratamiento, consolidándolo como una herramienta esencial en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Inmunoterapia. Leucemia Linfóide Aguda. Niño.

INTRODUÇÃO

A leucemia é a neoplasia mais comum na infância, correspondendo a aproximadamente 30% dos cânceres na população pediátrica (JASINSKI S, et al., 2020). Sua apresentação mais comum é a leucemia linfóide aguda (LLA), caracterizada pela proliferação clonal e descontrolada de precursores linfóides imaturos, que se acumulam na medula óssea e no sangue, além de poderem ainda se infiltrar em órgãos ou tecidos; e é dividida em LLA de origem de células B (LLA-B), correspondente a 85% dos casos, e de origem de células T (LLA-T), responsável pelas demais ocorrências, e também associada a um pior prognóstico da doença (DIAZ MARTINEZ JP, et al., 2024; IVANOV AV, et al., 2023).

Em termos de tratamento, o desfecho para crianças portadoras de LLA tem sido exponencialmente mais positivo no decorrer das últimas décadas, com a expectativa de sobrevivência saindo dos 10% anteriormente à 1970, para 70% em 1980, para 90% atualmente (CHENG Y, LIU A., 2025). Ainda assim, cerca de 15-20% dos pacientes apresentam recidivas após o tratamento, e aproximadamente 2% não respondem à quimioterapia. A essas crianças, está associado um pior prognóstico (SOLIMAN R, et al., 2022), e uma expectativa de sobrevivência em 3 anos de 25-40% (CAO W, et al., 2025). Dessa forma, prevê-se a necessidade da adição de métodos alternativos de tratamento, a fim de garantir à esses pacientes o melhor cenário possível de recuperação, uma vez que o escalonamento das doses da quimioterapia está diretamente associado a maior morbidade e efeitos colaterais a longo prazo em decorrência da toxicidade dos elementos envolvidos na terapêutica (BRIVIO E, et al., 2024; BRIVIO E, et al., 2022).

A introdução da imunoterapia revolucionou o tratamento de uma variedade de neoplasias (LYONS KU, GORE L., 2024) em especial o da leucemia linfóide aguda, onde projeta um ataque

direto e específico aos blastos leucêmicos, e, adicionalmente, oferece ainda um perfil de toxicidade mais tolerável em comparação ao da quimioterapia tradicional (HALL AG, RAU RE., 2025).

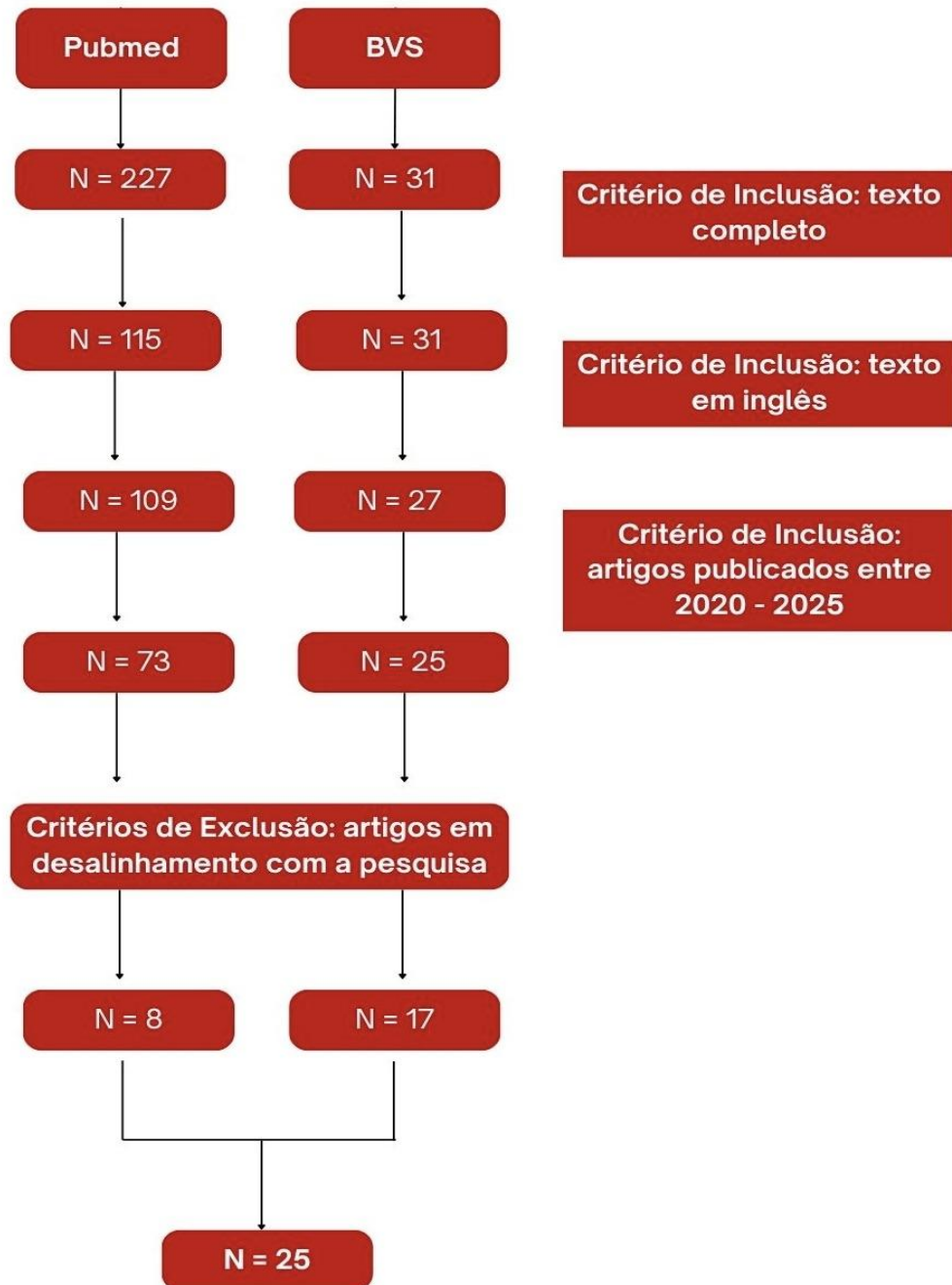
Um exemplo proeminente de imunoterápico utilizado no tratamento de crianças com leucemia linfóide aguda recidivante/refratária (LLA R/R) é o blinatumomabe (BLINCYTO®, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA), um engajador bioespecífico de células T que reconhece o antígeno CD19 (presente nos blastos leucêmicos) e o CD3 (em células T citotóxicas), ativando essas células T, e promovendo a lise dos blastos (LLAURADOR G, et al., 2024). Aprovado desde 2014 pelo FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos, para o tratamento adulto e pediátrico (a partir de 1 mês de idade) para pacientes com LLA B R/R CD19+, a fim de viabilizar uma terapia com eficaz, aliada a um perfil de toxicidade relativamente mais manejável, oferecendo uma nova alternativa terapêutica promissora para essas crianças (CHENG Y, LIU A., 2025).

Dessa forma, o artigo prevê a exploração do uso do blinatumomabe como adição à terapêutica de crianças com leucemia linfóide aguda refratárias ou recidivantes ao tratamento.

METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão da literatura elaborada a partir da pesquisa integrativa nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, com o propósito de ressaltar estudos relevantes sobre o uso do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfóide aguda refratária/recidivante em crianças. Para isso, foram utilizados os descritores “immunotherapy”, “acute lymphoid leukemia”, “children”, encontrados nos Descritores em Ciência e Saúde (DeCs), utilizando os operadores booleanos “and” e “or”, garantindo a busca de publicações relacionadas ao tema em diferentes contextos. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2025), com texto completo em inglês. Foram desconsiderados estudos duplicados, ou que não apresentaram uma definição clara e alinhada aos objetivos da pesquisa. Os quais não correlacionavam-se com o uso do blinatumomabe para o tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças. A busca nas duas bases de dados resultou num total de 258 artigos, sendo estes 31 artigos encontrados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e 227 encontrados no PubMed. Após a inclusão do critério de apenas artigos em texto completo, foram selecionados 31 artigos no BVS e 115 no PubMed. Com a inclusão de apenas artigos em inglês, remanesceram 27 artigos no BVS e 109 no PubMed. Por fim, ao incluir o critério de apenas artigos publicados nos últimos 5 anos, restaram 25 artigos no BVS e 73 no PubMed. Com isso, foram descartados artigos em desalinhamento com a pesquisa, de forma que foram selecionados para a composição do trabalho 8 artigos na base de dados da BVS e 17 artigos no PubMed, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de identificação, inclusão de exclusão dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A leucemia linfóide aguda é uma das malignidades mais frequentes na infância e, ainda que os tratamentos de primeira-linha para o combate da doença tenham avançado muito no decorrer dos anos, e as taxas de remissão alcancem índices de até 90%, ainda há uma população relevante cujo prognóstico não é tão favorável assim, caracterizado pela refratariedade ou recidiva à quimioterapia (JABBOUR EJ, et al., 2024). Nas últimas duas décadas, observou-se que o desfecho - em termos de taxa de sobrevivência nos próximos 5 anos - para essas crianças alcançou um platô, ao notar-se que a tentativa de melhorar a resposta com o escalonamento das doses de quimioterapia falhou, uma vez que, além de não ter sido identificada uma diminuição significativa nas taxas de recidiva, esses pacientes também foram continuamente expostos a níveis excessivos de toxicidade (GUPTA S, et al., 2025), deixando-os ainda mais vulneráveis a morbidades à longo prazo (KOTTECHA RS., 2022). Desse modo, visando elevar as taxas de cura, associada à uma melhor qualidade de vida de crianças com LLA, faz-se necessária a adição de medidas alternativas, eficazes no combate da doença, e, concomitantemente, menos tóxicas (PUI CH., 2020).

O blinatumomabe se destaca como o primeiro imunoterápico aprovado globalmente para o tratamento de leucemias linfóides agudas recidivantes/refratárias (ZHOU H, et al., 2024). Seu mecanismo de ação consiste em se ligar, ao mesmo tempo, ao antígeno CD19, presente na superfície de células de origem B, e no CD3, expresso na superfície de células T. Ao ativar as células T, estimula o complexo receptor T a se ligar no CD19, induzindo grânulos contendo granzimas e a proteína formadora de poros, perforina, se fundirem à membrana de células T, e liberarem seu conteúdo tóxico. Por sua vez, a perforina é responsável por formar poros na presença de cálcio extracelular, que vão se inserir na membrana da célula cancerígena. Esses poros são as vias de entrada para as granzimas, que liberam o conteúdo citosólico, causando a lise e a apoptose das células-alvo (ALI S, et al., 2020; CLEMENTS JD, et al., 2020).

Diversos estudos atestam o benefício do uso do medicamento em crianças com LLA R/R, apontando sua eficácia no que se refere a remissão completa duradoura, sobrevida livre de recidiva, e sobrevida global (QUEUDEVILLE M, et al., 2023).

Na análise final do estudo RIALTO, por exemplo, o blinatumomabe apresentou um perfil de segurança favorável, ressaltando baixa incidência de efeitos colaterais, como a síndrome de liberação de citocinas ≥ 3 (1,8%) e eventos neurológicos grau 3 (3,6%), ambos manejados com a interrupção temporária da infusão, seguida da reintrodução do medicamento em dose reduzida, resultando em melhor tolerabilidade pelos pacientes. Em termos de eficácia, o mesmo estudo aponta que 63% das crianças alcançaram remissão completa nos dois primeiros ciclos (LOCATELLI F, et al., 2022).

O estudo ALL-MB 2019, publicado em 2024, por sua vez, analisou a eficácia do medicamento em alternância à quimioterapia de consolidação em crianças. Nele, ao invés da infusão de 3 blocos de consolidação com quimioterapia, os pacientes receberam 1 ciclo de blinatumomabe por 28 dias, em dose escalonada, seguida de 12 meses de manutenção, em menor dose que a convencional. O estudo foi avaliado através da incidência de doença residual mínima (MRD) em momentos distintos do processo. Após a administração do medicamento, 99,4% tornaram-se MRD negativos, ou seja, não apresentavam doença residual mínima. Durante a manutenção, o mesmo percentual se manteve MRD negativo. Dessa forma, os autores permitiram aferir que um único ciclo de blinatumomabe foi suficiente para eliminar a doença residual mínima em quase todos os pacientes, além de mantê-la sustentadamente negativa - obtendo mais um resultado superior ao observado em outros protocolos na comparação com a quimioterapia. Ademais, permitiu-se também atestar que o medicamento viabiliza uma redução significativa da intensidade da quimioterapia, resguardando os pacientes de maior exposição a toxicidade aguda e tardia, sem um aumento aparente de recaídas (MIKHAILOVA E, et al., 2024)

Ainda em comparação com o tratamento padrão de quimioterapia, o blinatumomabe apresentou significativamente menor carga de toxicidade, relacionado à menor risco de infecção e sepse⁴. Um estudo de fase 3 conduzido pelo Children's Oncology Group, que avaliou crianças e adolescentes com risco aumentado de recidiva, também comparou o uso do blinatumomabe com a quimioterapia padrão, demonstrando que o imunoterápico foi alcançou resultados superiores em termos de aumento de sobrevida global em dois anos (71% vs. 58%), aumento das taxas de remissão de doença residual mínima (75% vs. 32%), e maior possibilidade de encaminhamento para transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (70% vs. 43%) (LOCATELLI F, et al., 2022). Já o estudo AALL1331, comparou efeitos colaterais observados em pacientes em uso de blinatumomabe e em tratamento com quimioterapia, ressaltando a superioridade do imunoterápico, onde a incidência das adversidades foi expressivamente menor em termos de: neutropenia febril (3% vs. 48%), infecções (5% vs. 51%), sepse (0% vs. 11%) e anemia (13% vs. 58%) (LYONS KU, GORE L., 2024).

Devido às evidências solidificadas do benefício do uso do blinatumomabe em relação à quimioterapia no que se refere a redução da carga tóxica para o paciente, estudos sugerem que, por conseguinte, este mesmo proveito se estende à uma das consequências mais expressivas do tratamento quimioterápico: a imunossupressão. Ao ter como alvo apenas células B CD19 positivas, o medicamento consegue combater a doença sem tantos deletérios a demais componentes do sistema imune. Um estudo de caso avaliando crianças com LLA-B que desenvolveram infecções fúngicas durante o tratamento com quimioterapia, atestou que existe

um dilema na resolução do quadro, uma vez que os guidelines atuais recomendam a suspensão da quimioterapia a fim de facilitar a recuperação do sistema imune e prevenir a exacerbação da infecção. No entanto, se prolongada essa suspensão, o risco de retomada da leucemia aumenta. Dessa forma, o estudo propôs a combinação do blinatumomabe à um protocolo quimioterápico de intensidade reduzida, o que resultou em remissão total da doença, sem recorrência da infecção nos 3 anos de follow-up (YEOH DK, et al., 2022; ZHOU EM, et al., 2025).

Diante disso, é válido considerar que a imunoterapia transformou profundamente a terapia de crianças portadoras de leucemia linfóide aguda refratária/recidivante. Com o blinatumomabe, foi capaz de, comprovadamente, aumentar as chances de remissão completa, com o mínimo de doença residual, apresentando menores riscos de toxicidade, imunossupressão e demais efeitos colaterais em comparação à quimioterapia convencional em pacientes pediátricos (ALGERI M, et al., 2025). Seu uso na LLA continua em expansão, com novas combinações e aplicações em populações especiais (como crianças), buscando melhores desfechos e qualidade de vida para todos os pacientes (LYONS KU, GORE L., 2024).

CONCLUSÃO

Não obstante que, com o passar dos anos, o manejo do tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças tenha superado marcos significativos na perspectiva de remissão da doença, ainda existe uma parcela considerável dessa população pediátrica que, enquanto recidivantes ou refratários à quimioterapia, enfrentam um contexto diferente, de prognóstico mais reservado. A partir disso, entende-se a necessidade da busca por novos métodos mais especializados, com o alvo mais direcionado do que o anteriormente visto na terapia padrão. Nesse cenário, surge a imunoterapia, tendo como representante o blinatumomabe, para atuar não somente no objetivo de remissão desses pacientes, como também promover um tratamento de menor perfil toxêmico, mitigando complicações como infecções, sepse e imunossupressão. Tais benefícios não somente aumentam as chances de cura, como também promovem maior qualidade de vida para essas crianças. À medida que estudos exploram seu uso em diferentes contextos e quadros clínicos, o blinatumomabe vai se consolidando de forma sucessiva como ferramenta essencial no tratamento da LLA infantil, especialmente em casos recidivantes/refratários, abrindo cada vez mais caminhos para novas perspectivas de tratamento mais eficazes e menos agressivas.

REFERÊNCIAS

ALGERI M, et al. Outcomes of children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia given blinatumomab as last consolidation treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 2025; 110(3): 596-607.

ALI S, et al. Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia: the first bispecific T-cell engager antibody to be approved by the EMA for minimal residual disease. *Oncologist*, 2020; 25(4): e709-e715.

BRIVIO E, et al. Naked antibodies and antibody-drug conjugates: targeted therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2024; 109(6): 1700-1712.

BRIVIO E, et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. *Eur J Cancer*, 2022; 164: 1-17.

CAO W, et al. Efficacy and safety comparison of CAR-T and blinatumomab immunotherapy as bridge-to-transplant strategies in relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Med*, 2025; 23(1): 391.

CHENG Y, LIU A. Blinatumomab in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. *Front Immunol*, 2025; 16: 1611701.

CLEMENTS JD, et al. Population pharmacokinetics of blinatumomab in pediatric and adult patients with hematological malignancies. *Clin Pharmacokinet*, 2020; 59(4): 463-474.

DIAZ MARTINEZ JP, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab for the treatment of B-precursor acute lymphoblastic leukemia pediatric patients with high-risk first-relapse in Mexico. *Leuk Res*, 2024; 145: 107560.

GUPTA S, et al. Blinatumomab in standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*, 2025; 392(9): 875-891.

HALL AG, RAU RE. Blinatumomab use in pediatric B-ALL: where are we now? *Blood Adv*, 2025; 9(15): 3946-3954.

IVANOV AV, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia emerging therapies—from pathway to target. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(5): 4661.

JABBOUR EJ, et al. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. *Blood Cancer J*, 2024; 14(1): 203.

JASINSKI S, et al. Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: advances and ongoing challenges. *Paediatr Drugs*, 2020; 22(5): 485-499.

KOTECHA RS. Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022; 2022(1): 611-617.

LLAURADOR G, et al. Blinatumomab therapy is associated with favorable outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with B cell acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther*, 2024; 30(2): 217-227.

LOCATELLI F, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*, 2022; 6(3): 1004-1014.

LYONS KU, GORE L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2024; 109(6): 1668-1676.

MIKHAILOVA E, et al. Blinatumomab as postremission therapy replaces consolidation and substantial parts of maintenance chemotherapy and results in stable MRD negativity in children with newly diagnosed B-lineage ALL. *J Immunother Cancer*, 2024; 12(6): e008213.

PUI CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*, 2020; 14(6): 689-700.

QUEUDEVILLE M, et al. Low leukemia burden improves blinatumomab efficacy in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2023; 129(9): 1384-1393.

SOLIMAN R, et al. Systematic review of costs and cost-effectiveness of treatment for relapsed/refractory acute leukemia in children and young adults. *Expert Rev Hematol*, 2022; 15(4): 345-357.

WITHYCOMBE JS, et al. Delivery of care for pediatric patients receiving blinatumomab: a Children's Oncology Group study. *Cancer Nurs*, 2024; 47(6): 451-459.

YEOH DK, et al. Blinatumomab as bridging therapy in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia complicated by invasive fungal disease. *Br J Haematol*, 2022; 198(5): 887-892.

ZHOU EM, et al. Multi-courses of blinatumomab combined with reduced dose chemotherapy has been successfully used in chemo-intolerant middle to high-risk pediatric B-ALL patients with invasive fungal disease. *Ann Hematol*, 2025; 104(6): 3495-3504.

ZHOU H, et al. Real-world evidence on treatment pattern, effectiveness, and safety of blinatumomab in Chinese patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Invest New Drugs*, 2024; 42(3): 299-308.