

O Uso do Blinatumomabe na Recidiva da Leucemia Linfoblástica Aguda B: Relato de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n4.5218>

The Use of Blinatumomab in Relapsed Acute B Lymphoblastic Leukemia: Case Report

El Uso de Blinatumomab en la Leucemia Linfoblástica Aguda B Recidivante: Informe de Caso

Yhasmyn Silva Portella¹; Everaldo Xavier dos Santos²; Rosa Malena Fagundes Xavier³

RESUMO

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), comum na infância, envolve a proliferação anormal de células que substituem elementos medulares normais. O tratamento é desafiador e normalmente baseado em poliquimioterapia. Em casos recidivados, o blinatumomabe se destaca como uma terapia promissora em razão da menor citotoxicidade comparada à quimioterapia tradicional. Este estudo relata o uso pioneiro do blinatumomabe em um paciente pediátrico de um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia na Bahia. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 10 anos, Testemunha de Jeová, diagnosticado com LLA-B, apresentou recidiva de alto risco. Em virtude da baixa resposta e da intolerância à quimioterapia citotóxica, optou-se pela imunoterapia com o blinatumomabe. O tratamento foi monitorado clinicamente, mantendo-se a estabilidade do paciente, enquanto se planeja um potencial transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Conclusão:** O estudo sublinha o blinatumomabe como promissor para LLA-B recidiva, destacando a importância de gerenciar efeitos neurológicos e documentar experiências clínicas para influenciar práticas futuras.

Palavras-chave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Imunoterapia/métodos; Criança; Recidiva; Neutropenia Febril.

ABSTRACT

Introduction: B-type acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), common in childhood, involves the abnormal proliferation of cells that replace normal bone marrow elements. Treatment is challenging and usually based on polychemotherapy. In relapsed cases, blinatumomab stands out as a promising therapy due to its lower cytotoxicity compared to traditional chemotherapy. This study reports the pioneering use of blinatumomab in a pediatric patient at a High Complexity Oncology Care Center in Bahia. **Case report:** A 10-year-old male patient, Jehovah's Witness, diagnosed with B-ALL, presented high-risk relapse. Due to the low response and intolerance to cytotoxic chemotherapy, immunotherapy with blinatumomab was chosen. Treatment was clinically monitored, maintaining the patient's stability, while a potential hematopoietic stem cell transplant is being planned. **Conclusion:** The study highlights blinatumomab as a promising alternative for relapsed B-ALL, emphasizing the importance of managing neurological effects and documenting clinical experiences to influence future practices.

Key words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Immunotherapy/methods; Child; Recurrence; Febrile Neutropenia.

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), común en la infancia, implica la proliferación anormal de células que reemplazan los elementos normales de la médula. El tratamiento es un desafío y generalmente se basa en una quimioterapia con múltiples medicamentos. En los casos de recaída, blinatumomab destaca como una terapia prometedora debido a su menor citotoxicidad en comparación con la quimioterapia tradicional. Este estudio reporta el uso pionero de blinatumomab en un paciente pediátrico en un Centro de Atención Oncológica de Alta Complejidad de Bahía. **Informe del caso:** Paciente masculino de 10 años, Testigo de Jehová, diagnosticado con LLA-B, presentó recidiva de alto riesgo. Debido a la baja respuesta e intolerancia a la quimioterapia citotóxica, se optó por la inmunoterapia con blinatumomab. El tratamiento fue monitoreado clínicamente, manteniendo la estabilidad del paciente, mientras se planificaba un potencial trasplante de células madre hematopoyéticas. **Conclusión:** El estudio destaca que blinatumomab es prometedor para la LLA-B recurrente, destacando la importancia de controlar los efectos neurológicos y documentar las experiencias clínicas para influir en las prácticas futuras.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Inmunoterapia/métodos; Niño; Recurrencia; Neutropenia Febril.

¹Universidade do Estado da Bahia (Uneb), Programa de Atenção em Oncologia. Salvador (BA), Brasil. E-mail: yhasmyn.portella8@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2614-8591>.

²Escola de Saúde Pública da Bahia (ESPBA). Salvador (BA), Brasil. E-mail: xavierlilaz@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-2553-3296>

³Uneb. Salvador (BA), Brasil. E-mail: rxavier@uneb.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3203-8949>

Endereço para correspondência: Yhasmyn Silva Portella. Rua Waldir Pires, 328 – Centro. Lauro de Freitas (BA), Brasil. E-mail: yhasmyn.portella8@gmail.com



INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna frequentemente diagnosticada na infância, sendo seu subtipo mais comum (80%) a LLA derivada de células B. Essa condição é caracterizada pela proliferação clonal anormal de células precursoras linfoides B, resultando na substituição dos espaços adiposos e dos elementos medulares normais por células leucêmicas¹.

O diagnóstico da LLA-B fundamenta-se, predominantemente, na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas. A identificação de marcadores imunofenotípicos específicos, como CD19, CD20 e CD22, que são característicos das células derivadas de linfócitos B, é crucial para diferenciar os blastos da LLA-B de outros processos patológicos².

O tratamento da LLA-B representa um desafio significativo em virtude do impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e do alto custo envolvido. O seu principal pilar terapêutico é a poliquimioterapia, frequentemente complementada por radioterapia e/ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)³.

Apesar dos avanços e da diversidade de opções disponíveis, os eventos adversos associados são frequentemente graves. Além disso, a recidiva da doença aumenta ainda mais a complexidade do manejo clínico⁴. Nesse contexto, o blinatumomabe é uma terapia promissora para pacientes em recidiva da LLA-B, destacando-se por sua menor citotoxicidade em comparação com as quimioterapias tradicionais⁵.

Seu mecanismo de ação envolve a ligação da região variável anti-CD19 nas células B malignas à região variável anti-CD3 nas células T. Isso aproxima e ativa as células T, que liberam substâncias citotóxicas, levando à destruição das células tumorais CD19+ por meio de apoptose e lise celular. Após a eliminação inicial, o blinatumomabe continua a identificar outras células B malignas, mantendo um ataque contínuo e eficaz⁶.

Diante dos potenciais benefícios dessa terapia, este relato, baseado em coleta de informações de prontuário eletrônico no recorte temporal de abril a julho de 2024, tem como objetivo descrever e analisar os resultados clínicos e laboratoriais, incluindo os efeitos adversos, do primeiro paciente pediátrico a utilizar o medicamento blinatumomabe em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) na Bahia.

O estudo de caso retrospectivo, baseado em coleta documental de dados secundários via prontuário eletrônico realizada entre abril e julho de 2024, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado da Bahia (Uneb), sob os números do parecer 7243675 e 7298704 (CAAE: 84408624.0.0000.0057 e

84408624.0.3001.0385, respectivamente), e seguiu todos os requisitos éticos relacionados a estudos envolvendo seres humanos. Foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do responsável legal. O Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Tale) do paciente pediátrico foi dispensado com a devida aprovação do CEP, conforme exigido pela Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)⁷.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 10 anos, estudante, Testemunha de Jeová, foi diagnosticado com LLA-B de risco intermediário em 2020. O tratamento teve início no mesmo ano, seguindo o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique (BFM) 2009⁸, com manutenção iniciada em junho de 2021 e a finalização da terapia em setembro de 2022.

Todavia, em agosto de 2023, o hemograma revelou a presença de blastos e neutropenia febril (37,8°C). O tratamento foi rapidamente ajustado (BFM Recaída) com evolução para recidiva de risco medular alto. Apesar do manejo inicial, o paciente não tolerou o tratamento, levando à modificação do protocolo para manutenção, por causa de intensa aplasia. Entretanto, essa alteração obteve resposta inefetiva.

O paciente, por conta da intensa aplasia medular e infecções recorrentes, não tolerava a quimioterapia convencional. Optou-se por usar blinatumomabe como tratamento de consolidação, preparando-o para um possível TCTH. Tal decisão seguiu os critérios de indicação do Sistema Único de Saúde (SUS): uso em LLA-B (marcadores CD19, CD20, CD22); líquido cefalorraquidiano (LCR) sem infiltração; recidiva precoce (<10 meses); 3ª (ou +) fase da consolidação; faixa etária <18 anos; primeira recidiva medular de alto risco diagnosticada por imunofenotipagem⁶.

O tratamento teve início em maio de 2024, com o paciente internado em uma semi Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica durante os primeiros nove dias. Foi prescrito blinatumomabe, administrado por via endovenosa mediante um cateter central de inserção periférica (PICC), com uma dosagem de 5 mcg/m²/dia do D1 ao D7, aumentando para 15 mcg/m²/dia do D8 ao D28.

No D1, a pré-medicação incluiu dexametasona, administrada 8 horas antes e 30 minutos após o início da infusão contínua da quimioterapia. No D2, o paciente apresentou febre leve (37,9°C) e um episódio autolimitado de parestesia nas mãos. No D3, a febre subiu para 38,1°C, sendo tratada com dipirona sódica 1g, enquanto a infusão de blinatumomabe foi mantida, pois os sinais vitais estavam estáveis. No mesmo dia, apresentou dificuldade em manter-se ereto, mas sem tonturas ou outras queixas.

A vigilância foi intensificada para monitorar possíveis complicações neurológicas, as quais não se repetiram nos demais dias da terapia.

A função renal apresentou elevação temporária da creatinina (0,3 mg/dL para 0,7 mg/dL), estabilizando no D4 em 0,6 mg/dL. A febre reapareceu apenas no D9 (37,8°C), sem outras complicações. As hemoculturas periféricas e centrais foram negativas, e a febre foi controlada com tazocin, vancomicina e amicacina, que foram suspensos no D23, após estabilização clínica. Finalmente, no D28, ao término da infusão de blinatumomabe, foi coletado um novo mielograma para avaliar resposta terapêutica (Tabela 1).

O paciente tolerou bem a infusão de blinatumomabe, apresentando apenas efeitos adversos leves, como febre, parestesia nas mãos e bradicardia transitória (até 60 bpm), que não demandaram tratamento específico. Além disso, não houve retenção de líquidos, a dieta oral foi bem aceita, não ocorreram episódios de vômito, e houve ganho de peso de 2,1 kg. Os episódios de neutropenia febril foram adequadamente tratados.

Decidiu-se por realizar apenas um ciclo com o imunoterápico, seguido pela fase de manutenção, com acompanhamento e avaliações regulares da medula. A equipe de transplante optou por continuar o monitoramento do paciente, pois o doador encontrado era haploidentico, apresentando riscos maiores em comparação a um doador 100% compatível.

DISCUSSÃO

Tratar a recidiva de LLA-B em pacientes pediátricos é desafiador, pois cerca de 20% a 30% das crianças enfrentam recaídas após a primeira remissão. Embora a quimioterapia agressiva possa ser necessária, ela traz riscos significativos, como enfraquecimento da medula óssea e maior suscetibilidade a infecções graves. Nesses casos, especialmente com aplasia medular, a imunoterapia surge como uma alternativa para um tratamento mais direcionado⁴.

Em decorrência disso, o uso do blinatumomabe em pacientes com recidiva de LLA-B tem demonstrado eficácia, especialmente em casos com doença residual mínima negativa. Nesse cenário, em uma revisão

sistemática⁵, foi destacado que essa imunoterapia repercute avanços no tratamento da LLA, oferecendo menos efeitos adversos, melhor qualidade de vida e menor mortalidade em comparação com a quimioterapia padrão.

O paciente em questão, sendo Testemunha de Jeová, enfrentava restrições de transfusões sanguíneas, permitidas apenas em situações de risco de vida. Nesse contexto, a imunoterapia se destacou como uma estratégia promissora e menos agressiva em comparação com a terapia citotóxica, que poderia demandar transfusões adicionais, especialmente em episódios de intensa aplasia medular.

Ademais, a escolha entre imunoterapia e quimioterapia citotóxica para tratar recidiva medular precoce deve considerar fatores clínicos do paciente. A imunoterapia mostra potencial para reduzir recidivas ao fortalecer o sistema imunológico, proporcionando uma resposta duradoura e preparando pacientes para um possível TCTH.

Nesse cenário, entre os estudos recentes que investigam o uso do blinatumomabe como ponte para o TCTH, destaca-se uma pesquisa que avaliou 19 crianças tratadas com o medicamento seguido de TCTH. Nove delas foram resgatadas com sucesso. Notavelmente, a maioria (11 crianças) completou apenas um ciclo do medicamento. Entre aquelas submetidas ao TCTH com doença residual mínima negativa, nenhuma apresentou recidiva, sugerindo que esta pode ser uma estratégia curativa promissora⁹.

Em relação aos efeitos adversos mais comuns associados ao uso do blinatumomabe, destacam-se as reações à perfusão (67,2%), infecções (63,0%), pirexia (59,8%) e neutropenia febril (28%)⁶. Entretanto, a maior preocupação fica a cargo da neurotoxicidade (NT) (13,8%)⁶, que pode ser explicada pela ativação imune e liberação de citocinas, apresentando uma gama de intensidades, desde sintomas leves até graves complicações que podem ameaçar a vida e requerer intervenção imediata¹⁰.

Em um estudo envolvendo seis pacientes com LLA-B que receberam blinatumomabe pós-TCTH, o tratamento foi interrompido em metade dos casos em virtude das toxicidades graves, principalmente neurotoxicidade de grau III e seps. Esse contexto sublinha a importância de um monitoramento minucioso durante o tratamento¹¹, assegurando a detecção precoce e a gestão eficaz das reações adversas neurológicas.

Tabela 1. Dados de imunofenotipagem e doença residual mínima antes e após blinatumomabe

Período	Tratamento	Perfil imunofenotípico	DRM
Agosto/2023	Pré-blinatumomabe	20,83% de células da linhagem linfóide B imaturas e aberrantes	Negativo
Junho/2024	Pós-blinatumomabe	0,32% de células da linhagem linfóide B imaturas	Negativo

Legenda: DRM = doença residual mínima.



Outra questão vital é a atualização do protocolo do blinatumomabe no âmbito do SUS, que atualmente cobre apenas um ciclo do tratamento¹². É também importante expandir as diretrizes terapêuticas para incluir adultos, já que apenas pacientes de até 18 anos são contemplados atualmente. Investir em pesquisas bem como ampliar as indicações e o uso do medicamento são ações fundamentais para tornar essa expansão uma realidade.

CONCLUSÃO

Este estudo reforça o papel do blinatumomabe como uma opção promissora para pacientes com LLA-B em recidiva, oferecendo valiosos *insights* clínicos, especialmente em casos complicados por aplasia e efeitos adversos severos. Destaca-se não apenas sua viabilidade terapêutica, mas também a importância de documentar e compartilhar experiências clínicas, influenciando práticas futuras e estimulando novas pesquisas. Além disso, evidencia-se que a compreensão e a gestão dos efeitos adversos neurológicos, especialmente no sistema nervoso central, são cruciais para otimizar a terapia e promover avanços em tratamentos futuros.

AGRADECIMENTOS

À farmacêutica Aline Miranda, por facilitar a comunicação com a equipe médica, elemento essencial para o sucesso deste trabalho. À Dra. Ana Maria Marinho, que se associa ao caso descrito como médica responsável pelo tratamento e seguimento do paciente relatado.

CONTRIBUIÇÕES

Yhasmyrn Silva Portella contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Rosa Malena Fagundes Xavier e Everaldo Xavier dos Santos contribuíram na redação e revisão crítica com contribuição intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Gurbuxani S, Wynne JP, Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: clinical presentation, diagnosis, and classification. In: Eaderl SH, Kantarjian HM, Estey E. Hematologic Malignancies. Cham: Springer; 2020. p. 157-67. doi: 10.1007/978-3-030-53633-6_10
2. Farias MG, Castro, SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. J Bras Patol Med Lab. 2004;40(2):91-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>
3. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. Rev Bras Saude Mater Infant. 2022;2(1):63-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292002000100010>
4. Souza C, Viana MB, Oliveira BM. Recidiva da leucemia linfoblástica na criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (1988-2005). RMMG. 2008;18(4Supl1):S55-S62. [Acesso 2025 mar 7]. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1401>
5. Gonçalves RN, Nascimento A, Chança RD, et al. Eficácia e segurança do blinatumomabe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda: revisão sistemática da literatura. Rev Bras Cancerol. 2024;70(1);e-124482. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4482>
6. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo de uso do Blinatumomabe para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Brasília, DF: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; 2022 (acesso em 2024 ago 4). p. 38. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221206_relatorio-pu-blinatumomabe_cp_90.pdf
7. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013 jun 13 [acesso 2025 abr 17]; Seção 1:59. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
8. Laks D, Longhi F, Wagner MB, et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. J. Pediatr. 2023;79(2):149-58. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000200010>
9. Zamperlini G, Gouveia RV, Ginani VC, et al. Resultado do transplante de células-tronco hematopoiéticas com doares alternativos após blinatumomab em crianças com leucemia linfóide aguda de linhagem B (LLA-B)

- recidivada ou refratária. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(S1):S176-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.300>
10. Pinto EV, Costa IK, Pereira OUM, et al. Neurotoxicidade relacionada ao uso de blinatumomabe: um estudo descritivo de relato de caso. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023;45(S4):S309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.606>
 11. Puls ML, Silva RL, Fernandes PA, et al. Blinatumimab na leucemia linfóide aguda-B em contexto de pós-transplante de células tronco hematopoiéticas: experiência de dois serviços de referência. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(S2):S193-4. doi <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.326>
 12. Ministério da Saúde (BR), Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS nº 2.251, de 8 de dezembro de 2023. Inclui, na Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos para tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco [Internet]. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF: 2023 dez 11 [acesso 2025 jan 15]; Seção 1, 234. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-2.251-de-8-de-dezembro-de-2023-529555034>

Recebido em 8/4/2025
Aprovado em 15/7/2025

