



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ICB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA – PPGIBA



**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE MOLÉCULAS DO SISTEMA COMPLEMENTO
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE
CÉLULAS B**

Manaus – AM
2025

JÚLIA DOS SANTOS MORAES

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE MOLÉCULAS DO SISTEMA COMPLEMENTO
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE
CÉLULAS B**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Imunologia na área de concentração “Imunologia Básica e Aplicada”.

Linha de Pesquisa: Imunologia aplicada às doenças humanas e animais

Orientador: Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa

**Manaus – AM
2025**

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

-
- M827c Moraes, Júlia dos Santos
Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento em
pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células B / Júlia
dos Santos Moraes. - 2025.
84 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Allyson Guimarães da Costa.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa
de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Manaus, 2025.
1. Leucemia infantil. 2. Microambiente leucêmico. 3. Sistema
Complemento. 4. Imunidade inata. 5. biomarcadores. I. Costa, Allyson
Guimarães da. II. Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-
Graduação em Imunologia Básica e Aplicada. III. Título
-

JÚLIA DOS SANTOS MORAES

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE MOLÉCULAS DO SISTEMA COMPLEMENTO
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE
CÉLULAS B**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada – PPGIBA, do Instituto de Ciências Biológicas – ICB da Universidade Federal do Amazonas – UFAM, como requisito para obtenção do título de Mestre em Imunologia Básica e Aplicada.

APROVADA EM 26 / 08/ 2025

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa (Presidente)
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Profa. Dra. Jerusa Araújo Quintão Arantes Faria (Membro Titular Interno)
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

Profa. Dra. Cleni Mara Marzocchi Machado (Membro Titular Externo)
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo -
FCFRP-USP

RESUMO

O sistema complemento (SC) desempenha papel essencial nas respostas imunes inatas e adaptativas. Estudos indicam que no microambiente tumoral, a ativação do SC pode estar envolvida tanto na ativação de respostas imunes citotóxicas antitumorais, quanto no desenvolvimento tumoral, além de demonstrar interações com quimiocinas e citocinas. Para melhor contribuir acerca do conhecimento sobre o papel do SC, este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil de moléculas do SC em pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) submetidos à quimioterapia de remissão. Foi realizado um estudo observacional analítico, do tipo longitudinal e prospectivo, na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) em parceria com o Grupo Integrado de Pesquisas em Biomarcadores do Instituto René Rachou (IRR/FIOCRUZ-Minas). Para este estudo, foram utilizadas amostras de medula óssea (MO) e sangue periférico (SP) de pacientes recém-diagnosticados com LLA-B, coletadas em 4 momentos da quimioterapia de remissão, referidos como: dia do diagnóstico (D0), dia 15 da terapia indução da remissão (D15), final da terapia indução da remissão (D35) e dia 84 (D84) da terapia de consolidação da remissão, juntamente com os dados demográficos e clínico-laboratoriais dos pacientes. Também foram utilizadas amostras de SP, obtidas de crianças sem leucemia e sem alterações no hemograma, que compuseram o grupo controle (GC). As amostras foram enviadas ao IRR/FIOCRUZ Minas para quantificação das moléculas do SC (C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator B e Fator H), quimiocinas (CCL2 e CXCL8), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ) e citocinas reguladoras (IL-1Ra e IL-10), através da técnica de Luminex, utilizando o sistema *Luminex 200* e *software Bioplex Manager*. Nossos resultados permitiram a identificação de C1q, C3, C3b, Fator B e Fator H como biomarcadores preditores positivos em pacientes com LLA-B que concluíram a terapia, enquanto as citocinas IL-10, IL-1Ra, CXCL8 e IL-1 β apresentaram-se como biomarcadores em pacientes que vieram a óbito. Por fim, concluímos que o duplo papel de moléculas do SC sugere um perfil imunológico capaz de contribuir para estratificação de risco e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para os pacientes pediátricos com LLA-B através da identificação de biomarcadores imunológicos.

Palavras-chave: Leucemia infantil; microambiente leucêmico; sistema complemento; imunidade inata; biomarcadores.

ABSTRACT

The complement system (SC) plays an essential role in innate and adaptive immune responses. Studies indicate that in the tumor microenvironment, SC activation may be involved in both the activation of antitumor cytotoxic immune responses and tumor development, in addition to demonstrating interactions with chemokines and cytokines. To better contribute to the knowledge about the role of SC, this study aimed to characterize the profile of SC molecules in pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) undergoing remission chemotherapy. An analytical observational study, of the longitudinal and prospective type, was carried out at the Hospital Foundation of Hematology and Hemotherapy of Amazonas (HEMOAM) in partnership with the Integrated Research Group on Biomarkers of the René Rachou Institute (IRR/FIOCRUZ-Minas). For this study, bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) samples from newly diagnosed patients with B-ALL were used, collected at 4 time points of remission chemotherapy, referred to as: day of diagnosis (D0), day 15 of remission induction therapy (D15), end of remission induction therapy (D35) and day 84 (D84) of remission consolidation therapy, together with the patients' demographic and clinical-laboratory data. SP samples obtained from children without leukemia and without alterations in the blood count, who comprised the control group (CG), were also used. The samples were sent to IRR/FIOCRUZ Minas for quantification of SC molecules (C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Factor B and Factor H), chemokines (CCL2 and CXCL8), pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α and INF- γ) and regulatory cytokines (IL-1Ra and IL-10), through the Luminex technique, using the Luminex 200 system and Bioplex Manager software. Our results allowed the identification of C1q, C3, C3b, Factor B and Factor H as positive predictive biomarkers in patients with B-ALL who completed therapy, while the cytokines IL-10, IL-1Ra, CXCL8 and IL-1 β were presented as biomarkers in patients who died. Finally, we conclude that the dual role of SC molecules suggests an immunological profile capable of contributing to risk stratification and the development of new therapeutic strategies for pediatric patients with B-ALL through the identification of immunological biomarkers.

Keywords: Childhood leukemia; leukemic microenvironment; complement system; innate immunity; biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Processo de hematopoiese na LLA-B.....	13
Figura 2. Ativação do complemento por Via Clássica.....	22
Figura 3. Ativação do complemento por Via das Lectinas.....	23
Figura 4. Ativação do complemento por Via Alternativa.....	24
Figura 5. Formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC).....	25
Figura 6. Regulação do Sistema Complemento.....	26
Figura 7. Funções do complemento no microambiente tumoral.....	28
Figura 8. Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no dia do diagnóstico	42
Figura 9. Cinética de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução da remissão e consolidação.....	43
Figura 10. Rede biológica de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução e consolidação da remissão.....	45
Figura 11. Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos entre pacientes LLA-B QR e LLA-B OB.....	46
Figura 12. Rede biológica de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no compartimento periférico e medular no momento do diagnóstico.....	47
Figura 13. Assinatura ascendente de biomarcadores e análise de interseção entre pacientes pediátricos com LLA-B.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da LLA-B de acordo com a OMS 5ª edição.....	14
Tabela 2. Imunofenotipagem para leucemias de linhagem B.....	15
Tabela 3. Classificação dos grupos de risco segundo o Protocolo GBTLI LLA-2009.....	17
Tabela 4. Características demográficas da população de estudo no momento do diagnóstico...38	
Tabela 5. Características clínicas de pacientes pediátricos com LLA-B.....	39
Tabela 6. Características hematológicas da população de estudo no momento do diagnóstico.40	
Tabela 7. Características bioquímicas da população de estudo no diagnóstico.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFM	<i>Berlim-Frankfurt-Munique</i>
BR	Baixo risco
C3aR	Receptor de C3a
C5aR	Receptor de C5a
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Grupamento de diferenciação)
CDC	Citotoxicidade dependente de complemento
CIBA	Coleção de anais de simpósios sobre biologia, química e medicina / Fundação Novartis
CRPs	Proteínas reguladoras do complemento
D0	Dia do diagnóstico
D15	Décimo quinto dia da terapia de indução à remissão
D35	Final da terapia de indução à remissão
D84	Octogésimo quarto dia da terapia de consolidação da remissão
DRM	Doença residual mensurável
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i> (Ácido etilenodiamino tetra-acético)
FAB	<i>French-American-British</i> (Franco-Americana-Britânica)
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Infantil
GIPB	Grupo Integrado de Pesquisa em Biomarcadores
g	<i>G-Force</i>
HEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
HO-1	Heme oxigenase 1 indutível
Ig	Imunoglobulina
IQR	Intervalo Interquartil
IRR	Instituto René Rachou
LabMarcel	Laboratório de Marcadores Celulares
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LLA-B	Leucemia linfoblástica aguda de células B
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
M2	Macrófago do tipo 2
MAC	Complexo de ataque à membrana
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MASP	Proteases associadas a proteínas ligantes de manose
MBL	Lectinas ligantes de manose
MDSC	Células supressoras derivadas de mielóides
MO	Medula óssea
ng/mL	Nanograma por mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRR	Receptores de reconhecimento de padrão

ROS	Espécies reativas de oxigênio
SAME	Setor de Atendimento Médico e Estatístico
SC	Sistema complemento
sC5b-9	MAC sublítico
sCR1	Receptor do complemento 1 sublítico
SCF	Fator de células-tronco
SNC	Sistema nervoso central
SP	Sangue periférico
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TAMs	Macrófagos associados ao tumor
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TqT	Desoxinucleotidil transferase terminal
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1.	Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B	12
2.1.1.	Incidência e Etiopatogenia	12
2.1.2.	Diagnóstico e Classificação da Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B	14
2.1.3.	Características clínicas.....	16
2.1.4.	Protocolo de tratamento.....	16
2.2.	Compartimento Medular Ósseo	18
2.2.1.	Microambiente em condições fisiológicas.....	18
2.2.2.	Microambiente Leucêmico.....	18
2.3.	Sistema Complemento.....	19
2.3.1.	Descoberta e estudos das moléculas do sistema complemento	19
2.3.2.	Ativação, função e regulação	21
2.3.3.	Concentrações fisiológicas e patológicas do sistema complemento.....	27
2.3.4.	Sistema complemento no microambiente tumoral	27
2.4.	Sistema complemento na leucemia.....	30
2.4.1.	Moléculas relacionadas às convertases	30
2.4.2.	Anafilotoxinas	31
2.4.3.	Moléculas da via terminal do complemento.....	31
2.4.4.	Proteínas Reguladoras do Complemento (CRPs).....	32
3.	OBJETIVOS	33
3.1.	Objetivo Geral.....	33
3.2.	Objetivos Específicos	33
4.	MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1.	Aspectos éticos.....	34
4.2.	Modelo, Área e População de Estudo	34
4.3.	Critérios de inclusão e exclusão.....	34
4.4.	Obtenção das amostras	35
4.5.	Obtenção dos dados demográficos e clínicos-hematológicos	35
4.6.	Quantificação de mediadores imunológicos solúveis pela técnica Luminex	35
4.7.	Análise estatística.....	36
5.	RESULTADOS	38
5.1.	Características demográficas e clínico-hematológicas da população de estudo	38

5.2. Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no dia do diagnóstico.....	42
5.3. Cinética do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução.....	42
5.4. Rede biológica de moléculas do SC e mediadores imunológicos durante a terapia de indução e consolidação da remissão.....	44
5.5. Caracterização do perfil do complemento e mediadores imunológicos entre os pacientes do estudo no momento do diagnóstico	46
5.6. Rede biológica de moléculas do SC e mediadores imunológicos no compartimento periférico e medular dos grupos LLA-B QR e OB no momento do diagnóstico	46
5.7. Assinatura ascendente de mediadores imunológicos entre pacientes com LLA-B	48
6. DISCUSSÃO	49
7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	53
8. CONCLUSÃO.....	54
9. REFERÊNCIAS.....	55
10. ANEXOS.....	70
10.1. Anexo I. Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação HEMOAM.....	70
10.2. Anexo II. Produção Bibliográfica.....	74

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) representa a neoplasia hematológica pediátrica de maior ocorrência no mundo, caracterizada por um bloqueio na diferenciação hematopoiética, levando a superprodução de linfócitos B imaturos na medula óssea (MO), com liberação de blastos na circulação e tecidos extramedulares. Esse processo reflete na tríade da leucemia, caracterizada por anemia, neutropenia e trombocitopenia, resultando em sintomas como fadiga, dispneia, febre, infecções, sangramentos e hematomas (1,2).

Os mecanismos imunológicos em pacientes com LLA ainda estão sendo investigados, contudo sabe-se que o microambiente tumoral pode influenciar fortemente no crescimento e na disseminação tumoral, impactando no resultado clínico do paciente (3). Dentre os componentes envolvidos na vigilância imunológica estão as proteínas da cascata proteolítica do Sistema Complemento (SC), um componente da imunidade inata, composto por mais de 50 moléculas solúveis, produzidas naturalmente pelo ser humano (4,5).

A ativação do SC se dá por três vias principais: via clássica, mediante complexos antígeno-anticorpo, iniciando com complexo C1 (C1q, C1r e C1s); via alternativa, através de quaisquer superfícies permissivas; e via das lectinas, por meio da ligação de lectinas ligantes de manose (MBL) (6). O ponto de convergência para todas as vias de ativação é a formação do complexo C3-convertase, C5-convertase e do complexo de ataque à membrana (MAC) na superfície das células-alvo (7). Os diversos fragmentos proteolíticos produzidos a partir da ativação do SC fornecem uma conexão cruzada com outros sistemas efetores e reguladores, incluindo as opsoninas (C3b e C4b), anafilotoxinas (C3a, C4a e C5a) e proteínas reguladoras do complemento, que possuem papel na captação e eliminação de complexos imunes das células-alvo, com múltiplas atividades imunomoduladoras (8).

No contexto tumoral, as proteínas do SC apresentam dualismo em suas funções, embora ainda seja discutido sua atividade na vigilância do câncer, as células tumorais podem evadir da lise mediada pelo SC a partir da expressão e produção de proteínas reguladoras do complemento (Fator H, Fator I e CD59) (8). Além disso, o reconhecimento das células cancerosas pelo SC demonstrou sustentar a evolução progressiva para um estado neoplásico, favorecendo a inflamação crônica, imunossupressão, angiogênese e sinalização de células cancerosas (8,9). Nesse contexto, a investigação do papel das moléculas de SC na leucemia

torna-se de grande importância, oferecendo um campo para a identificação de potenciais biomarcadores de prognóstico clínico, além de alvos imunoterapêuticos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B

2.1.1. Incidência e Etiopatogenia

A leucemia representa o 13º tipo de câncer com maior incidência no mundo, apresentando uma taxa de 5,3% de todos os casos novos de câncer (10). No Brasil, a leucemia ocupa a 10ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, com estimativa de 11.540 casos novos para o triênio de 2023 a 2025, sendo correspondente a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes (11).

A leucemia representa na Região Norte o sexto câncer mais frequente, com estimativa de 4,43 novos casos para o ano de 2023, sendo 4,53 por 100 mil habitantes para homens e 3,64 por 100 mil habitantes em mulheres (11). O Estado do Amazonas possui estimativa de 200 casos novos por ano, com a capital Manaus, apresentando aproximadamente 140 casos novos, sendo classificada como a capital com a segunda maior taxa de incidência de leucemia em crianças e adolescentes no ano de 2010 (11,12).

A leucemia pode acometer indivíduos em qualquer faixa de idade, sendo que a leucemia mieloide aguda (LMA) é o subtipo mais comum em adultos, raramente acometendo crianças; a leucemia mieloide crônica (LMC) acomete pessoas idosas, com evolução lenta; a leucemia linfóide crônica (LLC) afeta indivíduos adultos, geralmente a partir de 50 anos e raramente com casos em crianças; e a leucemia linfoblástica aguda (LLA), sendo mais comum em crianças menores de 15 anos, com pico de incidência entre 2 a 5 anos e predominante no sexo masculino (12–15). Entre as leucemias agudas, a LLA possui taxa de predominância de 75% em relação a LMA, sendo classificada de acordo com a linhagem celular comprometida, apresentando maior incidência o subtipo de linhagem B, com 79,55% de casos novos (12,13,16,17).

A leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anormal de precursores linfóides hematopoiéticos, resultando no acúmulo de linfoblastos leucêmicos na medula óssea (MO), com liberação no sangue periférico (SP) e tecidos extramedulares, incluindo gânglios linfáticos, baço e o fígado (**Figura 1**) (2,18). A marca registrada da LLA-B são anormalidades cromossômicas e alterações genéticas, bloqueando a diferenciação celular, promovendo a resistência a apoptose e

facilitando a oncogênese (18–21). Dessa forma, a proliferação e infiltração de linfoblastos pode resultar na tríade da leucemia caracterizada por anemia, neutropenia e trombocitopenia (22).

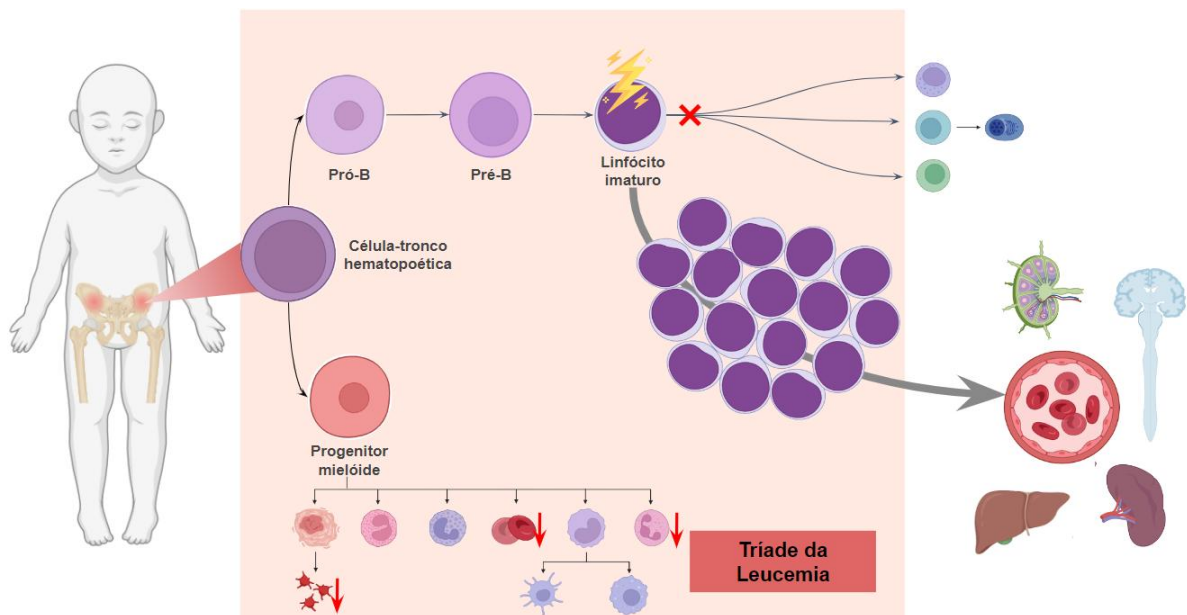


Figura 1. Processo de hematopoiese na LLA-B. Na LLA-B, verifica-se uma proliferação anormal de precursores linfoides hematopoiéticos, resultando no acúmulo de linfoblastos leucêmicos na medula óssea (MO), com liberação no sangue periférico (SP) e tecidos extramedulares, incluindo fígado, baço, sistema nervoso central e linfonodos. Enquanto isso, há uma diminuição de outras células hematopoiéticas, devido a superproliferação de linfoblastos, refletindo na tríade da leucemia (2,18). Fonte: Elaborado pela autora, via *BioRender*.

Embora sua etiologia não esteja totalmente definida, estudos identificaram que a patogênese da leucemia pode estar associada a síndromes genéticas, como síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia e síndrome de colapso de Nijmegen. Outros fatores incluem a exposição à radiação ionizante, pesticidas, solventes ou vírus, como o vírus Epstein-Barr e o vírus da imunodeficiência humana (2,23). Além disso, estudos indicam que o déficit na produção de interleucina-10 (IL-10) ao nascimento pode influenciar na leucemogênese por meio de processos inflamatórios descontrolados relacionados à infecções durante a primeira infância (19,24).

2.1.2. Diagnóstico e Classificação da Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B

O diagnóstico da leucemia é baseado em características morfológicas, citogenéticas e imunofenotípicas. A imunofenotipagem por citometria de fluxo constitui o parâmetro mais importante para classificação das leucemias, possibilitando a estratificação dos pacientes em diferentes grupos de risco, além de ser fundamental para determinar o prognóstico através da avaliação da resposta terapêutica (13,21).

No diagnóstico laboratorial, o hemograma pode apresentar anemia normocítica e normocrômica, além de trombocitopenia, exibindo uma contagem de leucócitos relativamente alta, mas frequentemente normal ou diminuída (13). A MO encontra-se hipercelular com substituição dos espaços adiposos e elementos medulares normais por linfoblastos leucêmicos, sendo possível diagnosticar a LLA pela presença de 20% ou mais de linfoblastos na MO ou SP (13,25). Ademais, os níveis basais de ácido úrico, cálcio, fosfatos e lactato desidrogenase devem ser monitorados devido a síndrome de lise tumoral (2).

Inicialmente, a classificação da LLA seguia os critérios morfológicos *French-American-British* (FAB) que dividiram a LLA em 3 subtipos: L1, L2 e L3 com base no tamanho das células, nucléolos, vacuolização e basofilia (2,26). Em 2008, a LLA-B foi classificada novamente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com base na incorporação de alterações genéticas (27), conforme a **Tabela 1**.

Tabela 1. Classificação da LLA-B de acordo com a OMS 5ª edição

Leucemia Linfoblástica Aguda de células B
Leucemia linfoblástica B, NOS
Leucemia linfoblástica B com alta hiperdiploidia
Leucemia linfoblástica B com hipodiploidia
Leucemia linfoblástica B com <i>iAMP21</i>
Leucemia linfoblástica B com fusão <i>BCR::ABL1</i>
Leucemia linfoblástica B com recursos semelhantes a <i>BCR::ABL1</i>
Leucemia linfoblástica B com rearranjo <i>KMT2A</i>
Leucemia linfoblástica B com fusão <i>ETV6::RUNX1</i>
Leucemia linfoblástica B com recursos semelhantes a <i>ETV6::RUNX1</i>

Leucemia linfoblástica B com fusão *TCF3::PBX1*

Leucemia linfoblástica B com fusão *IGH::IL3*

Leucemia linfoblástica B com fusão *TCF3::HLF*

Leucemia linfoblástica B com outras anomalias genéticas definidas

Fonte: Adaptado de Classificação de tumores hematolinfóides da Organização Mundial da Saúde, 5ª edição: proliferações linfóides de células B e linfomas (27). NOS, não especificado.

As reações citoquímicas auxiliam na diferenciação das leucemias agudas pela presença de reações mieloperoxidase e *sudan black* que estão negativas em linfoblastos, além de que os linfoblastos da LLA apresentam uma coloração e forma de anéis concêntricos de grânulos grosseiros (13). A punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) no momento do diagnóstico avalia o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) presente em 5-8% dos pacientes e apresenta-se frequentemente como déficits de nervos cranianos ou meningismo (2).

Os resultados da citogenética e análise genômica associados aos resultados da doença residual mensurável (DRM), que é a presença de células leucêmicas pós-terapia, podem fornecer informações sobre os subtipos de LLA (28,29). Entretanto, a identificação imunofenotípica se dá a partir de características dos linfoblastos devido a expressão de antígenos específicos, capazes de classificar a leucemia em linhagem T ou B (13). As leucemias de linhagem B foram divididas de acordo com os estágios de diferenciação normal de seus progenitores na medula óssea, podendo ser classificadas em LLA pró-B, B comum, pré-B e B-maduro (2,13,30), conforme observado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Imunofenotipagem para leucemias de linhagem B

Linhagem B	CD10	CD19	CD22	CD79a	TdT	Ig
Pró-B	–	+	+	+	+	–
B comum	+	+	+	+	+	–
Pré-B	±	+	+	+	+	C-mu
B madura	-/+	+	+	+	±	+

Abreviações: TdT, desoxinucleotidil transferase terminal; Ig, imunoglobulina; +, expressão do antígeno; ±, expressão variável, frequentemente positiva; –, ausência de expressão do antígeno; -/+, expressão variável, frequentemente negativa; C-mu, classe de cadeias pesadas encontradas na imunoglobulina M. Fonte: Adaptado de McGregor, 2012 (30); Farias, 2004 (13).

2.1.3. Características clínicas

As manifestações clínicas são tipicamente inespecíficas, entretanto, correlacionam-se com a carga celular leucêmica e o grau de substituição da medula, levando a citopenias. Os sintomas mais comuns incluem a tríade leucêmica, tais como a febre (devido a neutropenia), fadiga e letargia (como resultado de anemia), dores articulares e diátese hemorrágica (causada pela trombocitopenia). Em 20% dos pacientes é observado linfadenopatia, esplenomegalia e/ou hepatoesplenomegalia ao exame físico (21,28).

2.1.4. Protocolo de tratamento

O tratamento convencional da LLA é baseado na quimioterapia, cujo objetivo consiste em alcançar a remissão da malignidade, a partir da eliminação das células leucêmicas, sendo frequentemente administrada em ciclos (31). Os tratamentos para a LLA apresentam a probabilidade de sobrevivência de 80-90%, devido a melhoria dos cuidados de suporte, estratificação do tratamento com base no risco de recaída, características biológicas de linfoblastos e a otimização dos protocolos com base em estudos multicêntricos (20,32).

Em 1980, o Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI) iniciou protocolos multicêntricos em crianças recém-diagnosticadas com LLA, sendo definidos como GBTLI-80, GBTLI-82 e GBTLI-85. Estes protocolos apresentaram resultados significativos, demonstrando que a terapia de intensificação precoce e a quimioterapia combinada rotativa melhora o resultado da LLA infantil no Brasil (33).

O GBTLI apresentou uma nova proposta em 2009, classificando os pacientes com base no risco de recidiva da doença, avaliando parâmetros hematológicos e fatores genéticos ao diagnóstico e no decorrer da terapia, com avaliação da DRM para estratificar os pacientes em dois grupos: alto risco (com único critério para classificação) e baixo risco (leva em consideração todos os critérios) (Tabela 3) (34–36). Como protocolo internacional, o grupo de estudo *Berlin-Frankfurt-Munich* (BFM) conduziu um estudo sobre a LLA em 2009, semelhante ao GBTLI, utilizando parâmetros hematológicos e fatores genéticos na estratificação de risco (37).

Tabela 3. Classificação dos grupos de risco de pacientes com LLA-B, segundo o Protocolo GBTLI LLA-2009

Critérios	Grupos	
	Baixo Risco (BR)	Alto Risco (AR)
Idade	≥1 a <9 anos	≥9 a <18 anos
Contagem de leucócitos ao D0	< 50.000/mm ³	>50.000/mm ³
Acometimento leucêmico em SNC	Ausente	Presente
D8: Blastos em SP	Ausente	Presente
D15: CF – DRM	< 1.000/mm ³	≥ 1.000/mm ³
D35: Blastos na MO	Ausentes	Presentes
D35: CF / PCR – DRM	< 10 ⁻³	>10 ⁻³

Abreviações: D0, dia do diagnóstico; SNC, sistema nervoso central; D8, oitavo dia da terapia de indução da remissão; SP, sangue periférico; D15, décimo quinto dia da terapia de indução da remissão; CF, citometria de fluxo; DRM, doença residual mensurável; D35, último dia da terapia de indução da remissão; MO, medula óssea; PCR, reação em cadeia da polimerase. Fonte: Adaptado por Silva (34).

Atualmente, a Fundação HEMOAM adota uma abordagem adaptada dos protocolos GBTLI LLA-2009 e BFM-2009 para o tratamento da LLA-B de acordo com os parâmetros clínicos e laboratoriais de cada paciente. O tratamento quimioterápico é composto por 6 fases, sendo elas: Terapia de Pré-fase, Terapia de Indução da Remissão; Terapia de Consolidação da Remissão; Fase de Intensificação; Fase da Consolidação Tardia; e Fase de Manutenção (31).

A resposta inicial à terapia de indução de remissão é um dos fatores prognósticos mais importantes na LLA, no qual é observado a resposta do paciente aos medicamentos quimioterápicos (20). Além disso, as fases da terapia de indução da remissão podem ser divididas em ciclos: D0, dia do diagnóstico; D8, oitavo dia da terapia de indução da remissão; D15, décimo quinto dia da terapia, e D35, último dia da quimioterapia de indução de remissão. No octogésimo quarto dia – D84 é realizado a terapia de consolidação da remissão.

A observação da DRM na LLA é uma ferramenta clínica fundamental para estratificar o risco de recidiva do pacientes durante o curso de quimioterapia, imunoterapia ou terapia de transplante, particularmente em crianças (20,38). A identificação de pacientes com positividade para DRM (DRM⁺) contribui para diminuir o risco de recidiva, com o início da terapia de resgate precoce, auxiliando na orientação da tomada de decisão em relação ao transplante alogênico de células hematopoiéticas (39).

2.2. Compartimento Medular Ósseo

2.2.1. Microambiente em condições fisiológicas

As causas da progressão, resistência e recidiva da malignidade à quimioterapia ainda não são totalmente claras, no entanto, podem estar associadas à proteção no microambiente da medula óssea (40). O compartimento medular consiste em diferentes populações celulares, tais como células endoteliais, osteoblastos, osteócitos, adipócitos, neurônios, células-tronco mesenquimais e macrófagos, bem como proteínas da matriz extracelular e fatores de nicho das células-tronco hematopoiéticas, fatores de células-tronco (SCF) e CXCL12 (41).

O nicho de células-tronco fornece sinais que apoiam as principais propriedades das células-tronco hematopoiéticas, como capacidade de autorrenovação e repovoamento das diferentes linhagens celulares a longo prazo (42). Dois nichos distintos foram identificados no compartimento medular, denominados de nicho endosteal e nicho vascular.

O nicho endosteal é uma superfície óssea revestida principalmente por osteoblastos, que produzem diversos fatores de crescimentos hematopoiéticos, caracterizando como a localização responsável pela hematopoiese na medula óssea (43). Enquanto o nicho vascular na medula óssea consiste de células endoteliais sinusoidais que revestem os vasos sanguíneos, sendo responsável pela regulação da hematopoiese, bem como *homing* e mobilização das células sanguíneas para locais extramedulares (40).

2.2.2. Microambiente Leucêmico

As células leucêmicas podem influenciar a resposta do estroma à quimioterapia, especificamente, o aumento da produção local do fator de diferenciação pró-crescimento, que desempenha papel fundamental na quimiorresistência de células leucêmicas (44). Na LLA, a expressão de CXCL-12, interleucina-7 (IL-7) e fator de ativação de células B em células estromais torna-se reduzida, uma vez que as células leucêmicas são capazes de estimular a produção de SCF para supressão estromal de CXCL-12, contribuindo na inibição do suporte de células-tronco hematopoiéticas normais (44,45). As células-tronco mesenquimais da MO de pacientes pediátricos com LLA aumentam a capacidade adipogênica, no entanto reduzem a capacidade de apoiar a proliferação de progenitores hematopoiéticos (44).

O microambiente imunossupressor na leucemia é desencadeado por meio da comunicação de células leucêmicas com as células estromais, alterando a paisagem imunológica por meio da liberação de diversas quimiocinas e citocinas. Em pacientes com LLA-B, foram observados no momento do diagnóstico níveis elevados de CXCL-9, CXCL-10, IL-6 e IL-10, enquanto no final da quimioterapia houve diminuição dessas moléculas imunológicas, com alteração para um perfil mais pró-inflamatório (40,46). No microambiente leucêmico, as células leucêmicas também podem evadir a imunovigilância do microambiente tumoral através de mediadores da imunidade inata, como as moléculas do complemento, capaz de contribuir para a evolução progressiva do estado neoplásico (8,9).

2.3. Sistema Complemento

2.3.1. Descoberta e estudos das moléculas do sistema complemento

O sistema complemento (SC) é composto por mais de 50 componentes presentes no plasma e nas membranas celulares, sendo produzidos principalmente pelo fígado e liberados na circulação (3). As moléculas do SC possuem receptores expressos em diferentes tipos de células e participam da resposta imunológica inata e adaptativa, consistindo em um complexo de proteínas plasmáticas que desempenham papel essencial no processo inflamatório e na remoção de complexos imunes circulantes e células apoptóticas (47).

O SC é altamente conservado entre uma grande variedade de espécies, enfatizando a importância na defesa imunológica ao longo da evolução (48–50). O complemento foi identificado há mais de 100 anos com o estudo da imunidade antimicrobiana em soro normal por Von Fodor (1887), Nuttal (1888) e Buchner (1889). Esses estudos continuaram com a análise de vibriões por Pfeiffer e Issaef (1894) e somente em 1895, Bordet fez a primeira demonstração convincente da atividade termolábil no soro normal que é necessária, além do anticorpo estável ao calor, introduzindo à bacteriólise (51).

Em 1901, Bordet e Gengou descreveram a fixação de complemento (chamado de “alexin” antigamente) e apresentaram que o complexo antígeno-anticorpo removiam a atividade do complemento do soro humano normal. Nesse sentido, as moléculas do complemento são componentes termolábeis do soro normal que aumenta a opsonização das bactérias pelos anticorpos, permitindo a lise celular, que “complementa” a atividade

antibacteriana do anticorpo. Esta descoberta demonstrou que o complemento era uma molécula e não apenas uma atividade encontrada no soro (51).

Em 1964, no Simpósio sobre o Complemento da Fundação (CIBA), realizado em Londres, pesquisadores abordaram sobre a evolução dos estudos para identificação de componentes do SC como proteínas plasmáticas, tais como a identificação de C3 como importante proteína sérica e que produz anticorpo monoespecífico para si, contribuindo para análises mais detalhadas de suas atividades biológicas e interações (52). Além disso, foram discutidas a natureza enzimática de C1 e foram apresentadas as descobertas sobre o inibidor de C1. No XX Complement Workshop, pesquisadores indicaram a análise do SC como promissor na exploração de agentes terapêuticos eficazes para inibir efeitos indesejados da ativação do complemento (51).

Ao identificar uma versão primitiva na origem evolutiva do SC pelo componente central C3 e duas proteases de ativação, como o fator B e serina proteases associadas a proteínas ligantes de manose (MASP) em cnidários, foi sugerido que o complemento há mais de 500 milhões de anos foi estabelecido como ancestral comum dos eumetazoários. O SC primitivo foi mantido pela maioria dos deuterostômios até o aparecimento dos vertebrados com mandíbula, onde observaram a duplicação de genes *C3*, *Fator B*, *MASP* e componentes do complexo de ataque à membrana (MAC), que determinou a presença das vias clássica e lítica no SC primitivo (48,53).

Em estudos recentes, o complemento integra a imunidade inata e adaptativa, mediando a eliminação de complexos imunes, resíduos celulares e células apoptóticas, além de contribuir para o desenvolvimento e reparação tecidual (54). Os componentes principais, incluindo receptores de reconhecimento de padrão de patógenos (PRRs) derivados do complemento, proteínas C1 a C9 e reguladores são gerados principalmente pelo fígado, estando circulantes no sangue e na linfa, enquanto os receptores de ativação do complemento e reguladores são geralmente expressos em células imunes e não imunes (4,7,55)

As proteínas do complemento estão associadas à superfície celular e intracelular, mediando a vigilância imunológica e homeostase do organismo (56). No entanto, o complemento não é derivado exclusivamente do fígado, uma vez que componentes do complemento podem ser secretados localmente por células residentes e infiltrantes, além de evidências emergentes sugerirem um SC intracelular com novas funções homeostáticas e imunológicas, denominado de complossomo, ocupando um nicho funcional incomum como controlador-chave do metabolismo de uma única célula e da fisiologia celular geral (55–58).

2.3.2. Ativação, função e regulação

O complemento consiste de uma rede de diversas proteases que são ativadas por clivagem proteolítica em uma cascata (8,59). Essas enzimas são denominadas zimogênios precursores amplamente distribuídos pelos fluidos e tecidos corporais sem efeitos adversos. Contudo, os zimogênios nos locais de infecção são ativados localmente e desencadeiam uma série de eventos inflamatórios potentes. Portanto, a ativação do SC é desencadeada por uma cascata de enzimas (59).

A ativação de um pequeno número de proteínas do complemento no início da via é amplificada por uma sucessão de reações enzimáticas, resultando na forte geração e rápida resposta do complemento (59). O SC pode ser ativado mediante a detecção de patógenos ou danos através de três vias interativas: a via clássica, das lectinas e alternativa (55,59). A partir da ativação do complemento, diversos fragmentos proteolíticos são gerados, incluindo as opsoninas (C3b e C4b), porções maiores que se ligam na membrana celular facilitando a captação e a depuração de complexos imunes e células-alvos; e as anafilotoxinas (C3a e C5a), porções menores e potentes fatores pró-inflamatórios que exercem atividades imunomoduladoras.

A via clássica pode ser iniciada pela ligação de C1q diretamente à superfície do patógeno e/ou durante uma resposta imune adaptativa pela ligação de C1q aos complexos antígeno-anticorpo, tornando um elo chave entre os mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa (59). Na formação do complexo antígeno-anticorpo, ocorre uma mudança conformacional que torna a molécula capaz de interagir com C1q, onde apenas as imunoglobulinas IgG e IgM ativam o complemento (60).

C1q associa-se a C1r e C1s formando os componentes enzimáticos do complexo C1, a cabeça globular interage com o domínio C γ 2 da IgG ou com o domínio C μ 3 da IgM. Todas estas interações proteicas levam a uma mudança em C1q que permite a ativação de C1r que, por sua vez, cliva duas moléculas de C1s. Uma vez clivados, os C1s clivam C4 em C4a e C4b. C4b se liga/opsoniza o patógeno, embora de forma ineficiente. Forma-se então um complexo C4b-C1s que cliva C2 em C2a e C2b. O fragmento menor C2b é liberado e C2a é incorporado ao complexo C4bC2a (C3-convertase) que liga e cliva C3 (Figura 2). C3a é liberado e C3b opsoniza a superfície do patógeno/célula. Posteriormente, C3b une-se a C2a e C4b formando C5-convertase, responsável pela clivagem de C5a e C5b (60).

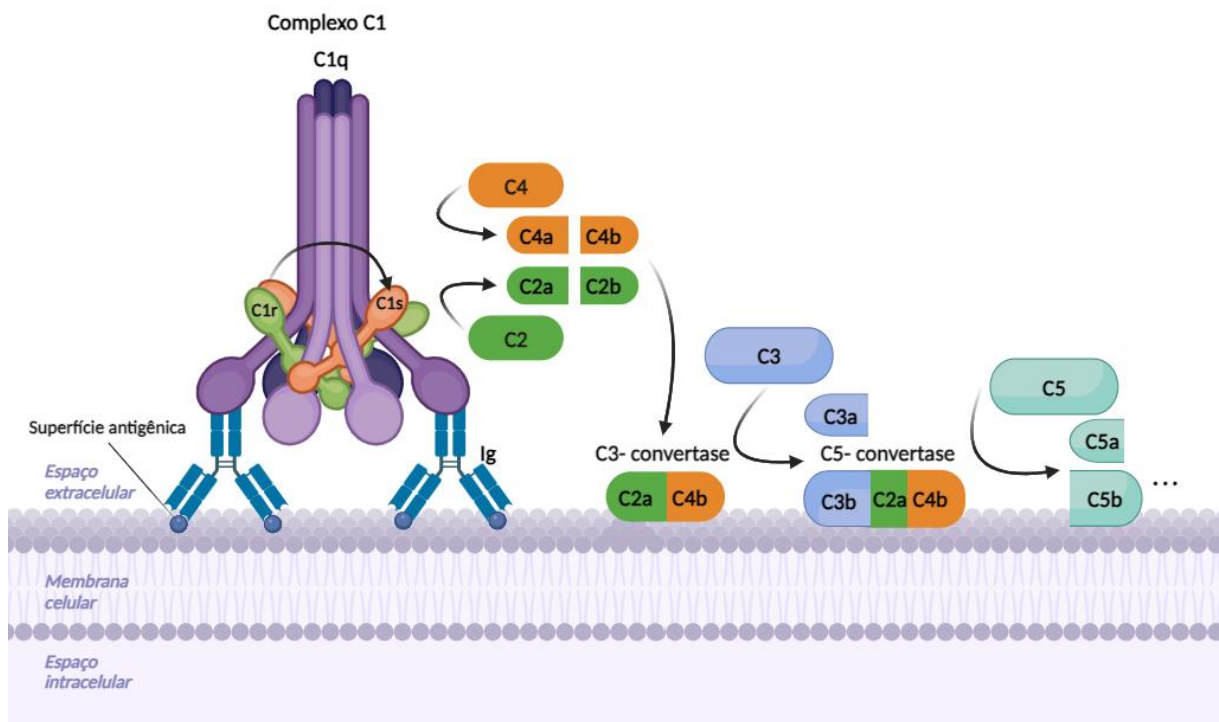


Figura 2. Ativação do complemento por Via Clássica. A via clássica é iniciada pela ligação de um anticorpo fixador de complemento a um antígeno nas células-alvo. C1q liga-se ao complexo antígeno- anticorpo. C1r e C1s se montam em C1q, C1r cliva e ativa C1s, e C1s ativado cliva C4 e C2 em C4b e C2a, respectivamente. C4b e C2a formam a C3- convertase (C4bC2a). C3-convertase cliva C3 em C3a e C3b; C3b une-se a C2a e C4b e forma C5-convertase, que cliva C5 em C5a e C5b, dando início a Via Comum. Fonte: Adaptado de Vahid Afshar-Kharghan, 2017 (61).

A via das lectinas é desencadeada pela ligação de polissacarídeos microbianos a lectinas, como a manose (manose-binding lectin - MBL) ou ficolinas; sendo ativada também por outros padrões moleculares associados a patógenos; a MBL e MASP-2 formam então um complexo do tipo C1, o MASP-2 ativado no complexo MBL-MASP2 cliva C4 e C2 e gera a C3-convertase (C4bC2a), que cliva C3 em C3a e C3b. Sequencialmente, C3b une-se a C2a e C4b formando C5-convertase, responsável pela clivagem de C5a e C5b (61,62). Além da MBL e ficolinas, as moléculas solúveis colectina-10 e colectina-11 são moléculas de reconhecimento de padrões na via da lectina, que possuem como característica comum a capacidade de interagir com os MASPs (**Figura 3**). Todas as moléculas exibem expressão distinta em diferentes compartimentos teciduais, sendo encontradas em graus variados na circulação (63,64).

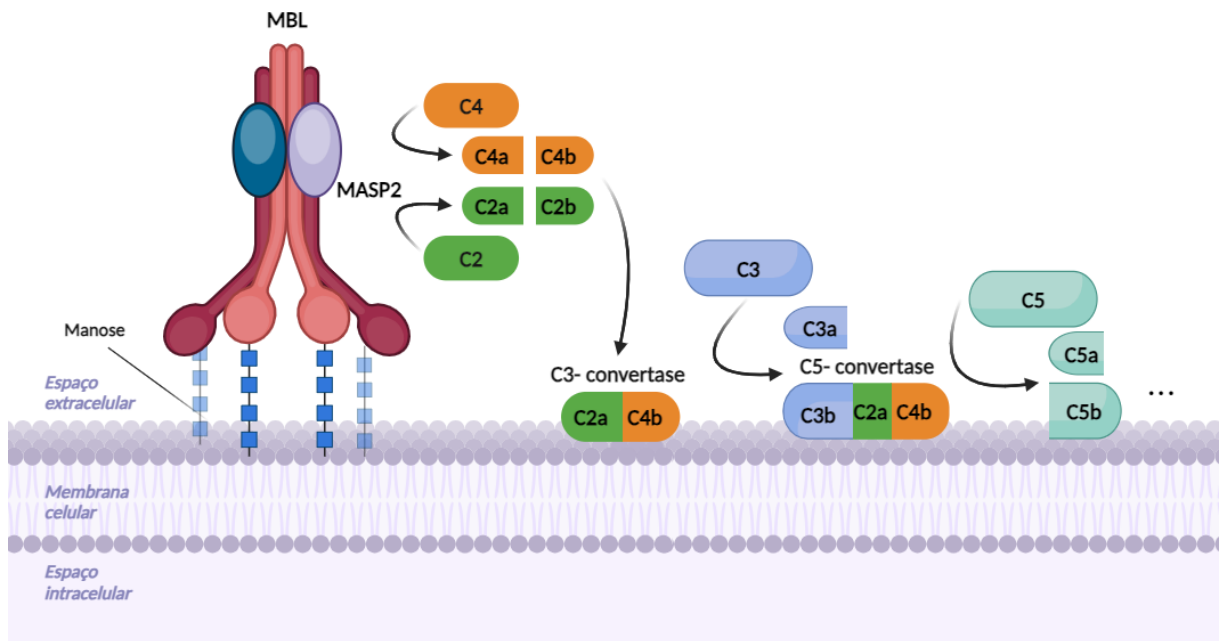


Figura 3. Ativação do complemento por Via das Lectinas. A MBL liga-se a porções repetitivas de açúcar, como a manose. MBL e MASP2 formam um complexo semelhante a C1. MASP2 ativado no complexo MBL-MASP2 cliva C4 e C2 e gera C3-convertase (C4bC2a), enquanto C3-convertase cliva C3 em C3a e C3b, e C3b forma C5-convertase juntamente com C2a e C4b (C3bC2aC4b), que cliva C5 em C5a e C5b, dando início a Via Comum. Fonte: Adaptado de Vahid Afshar-Kharghan, 2017 (61).

A via alternativa pode ser iniciada quando um componente do complemento ativado espontaneamente se liga à superfície de um patógeno (59). Ou seja, esta via é ativada pelo aumento do *tick-over* C3, que é a hidrólise espontânea da ligação tioéster de C3, que ocorre em níveis constitutivamente baixos, mas não prossegue se C3b não encontrar sua contraparte estabilizadora, o fragmento proteolítico Bb formado pela clivagem do fator B dependente do fator D (**Figura 4**). A C3-convertase da via alternativa é formada quando C3b se liga a Bb (C3bBb), e sua atividade se estabiliza em superfícies ativadas com teor reduzido de ácido siálico em membranas celulares distintas, mas não em membranas de células hospedeiras ricas em ácido siálico. Quando o *tick-over* de C3 aumenta, promove a ativação do complemento em superfícies de patógenos alvo ou autoestruturas alteradas. Além disso, a via alternativa pode ser ativada também por C3b produzido pela via clássica ou lectina. Posteriormente, C3b ativada une-se a Bb (após a clivagem do Fator B por Fator D) e a C3b (clivado por C3-convertase) formando C5-convertase, que cliva C5 em C5a e C5b, conforme ilustrado na figura 4 (4,65,66).

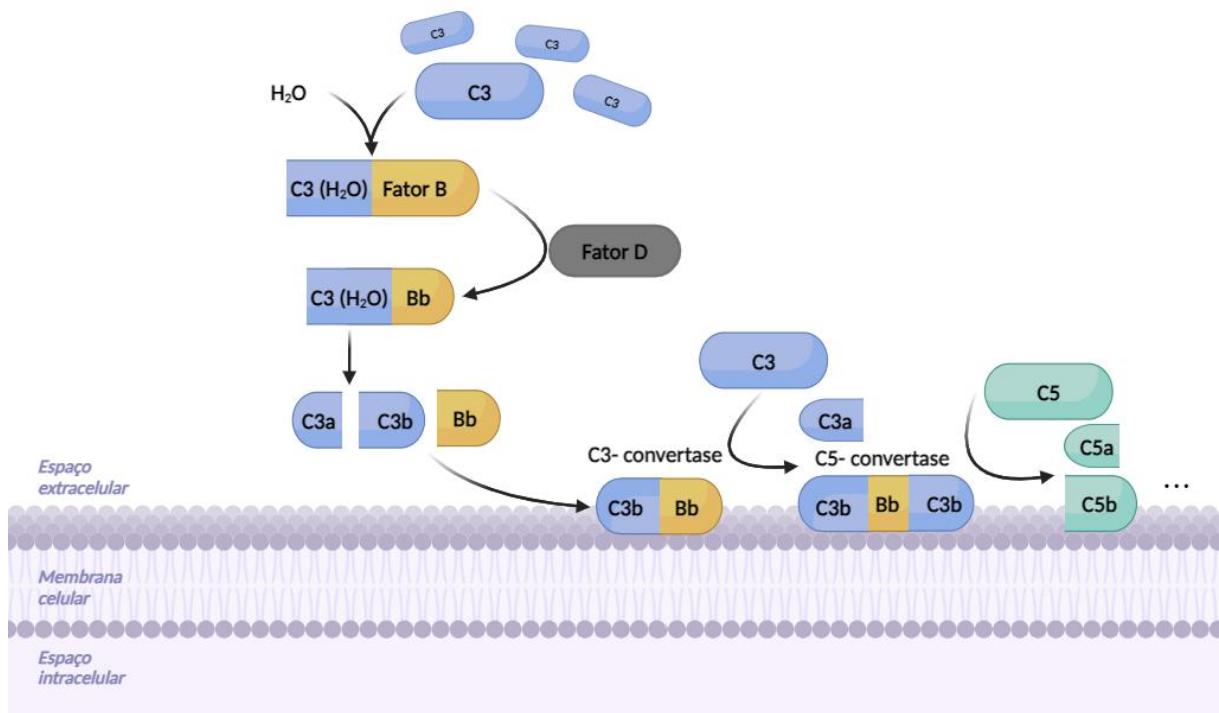


Figura 4. Ativação do complemento por Via Alternativa. Pequenas quantidades de plasma hidrolisado C3 [C3(H₂O)] ligam-se ao fator B, que forma o complexo C3(H₂O)Bb com a ajuda do fator D. C3(H₂O)Bb cliva C3 plasmático em C3a e C3b, que se liga à superfície da célula. Em uma superfície ativadora do complemento, C3b liga-se a Bb (produzido pela clivagem do fator B mediada pelo fator D) e gera C3-convertase (C3bBbC3b), que cliva C3 em C3a e C3b, formando a C5-convertase, dando início a Via Comum. Fonte: Adaptado de Vahid Afshar-Kharghan, 2017 (61).

As vias do complemento se convergem na formação de C3-convertase e C5-convertase que, por sua vez, cliva C5 em C5a, uma das principais anafilotoxinas, e C5b, uma opsonina que forma um complexo com C6 e C7 que se insere na membrana celular e, posteriormente, se unem com C8 e vários C9 formando o complexo de ataque à membrana (MAC) (Figura 5). O MAC (C5b-9) é responsável por atravessar a bicamada fosfolipídica da membrana celular, levando a um influxo de cálcio, perda do potencial da membrana mitocondrial e lise celular (61,65).

O papel do SC no combate a patógenos invasivos está bem explorado, estudos recentes fornecem perspectivas sobre a função do complemento no compartimento do tecido extracelular e intersticial, demonstrando que muitas proteínas possuem funções duplas que fornecem *crosstalk* entre o SC e outros mecanismos efetores e reguladores. Portanto, sabe-se que o complemento, além do seu papel na imunidade inata, participa da imunidade adaptativa. Além disso, pode participar da hemostasia, migração celular durante a embriogênese, neuroproteção

e poda sináptica, desenvolvimento de órgãos, comunicações célula-célula e estroma-célula, com migração e enxerto de células-tronco hematopoiéticas durante a hematopoiese (61,67).

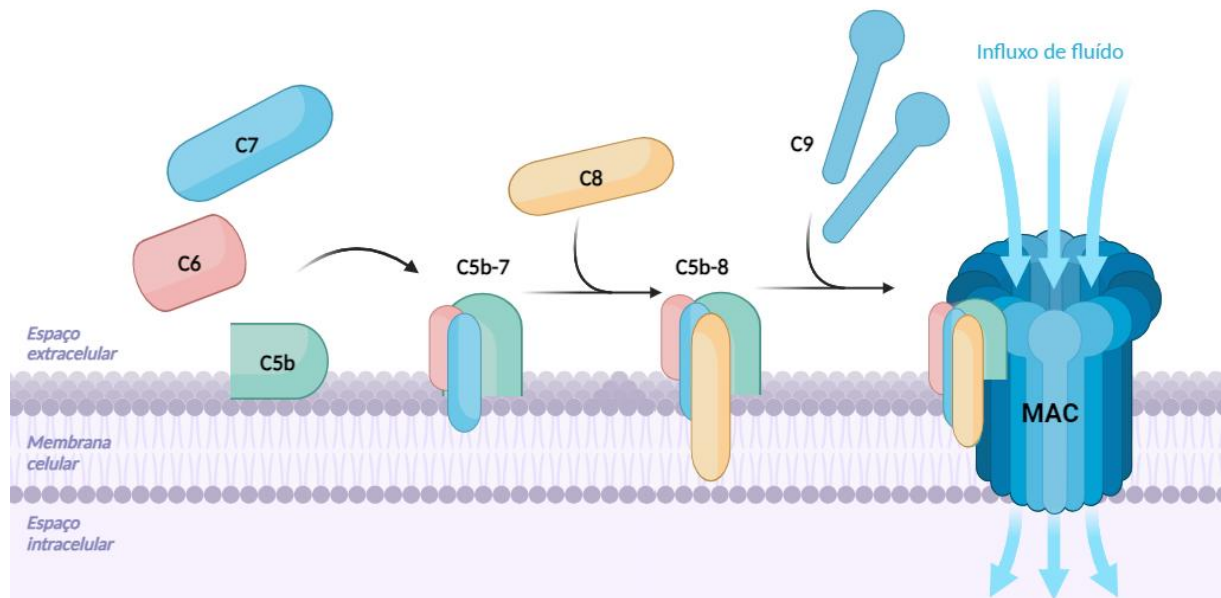


Figura 5. Formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC). C5b liga-se às moléculas do complemento C6, C7 formando o complexo C5b-7, em seguida C8 liga-se formando um complexo C5b-8, que polimeriza diversas moléculas C9, formando o MAC citolítico. Fonte: Adaptado de Vahid Afshar-Kharghan, 2017 (61).

A ativação do SC e geração de C3a e C5a, mediadores chamados de anafilotoxinas, que orquestram uma resposta inflamatória maciça, ativando macrófagos, neutrófilos, mastócitos, basófilos e eosinófilos, podem resultar em degranulação e produção de citocinas, que contribui para a vasodilatação, aumentando a permeabilidade vascular, extravasamento e quimiotaxia de neutrófilos (61,68).

Dentre todas as funções do complemento, a capacidade de causar danos celulares deve ser estritamente controlada em várias etapas durante a cascata proteolítica do complemento, tendo muitos componentes do complemento envolvidos na regulação (50,61). A regulação do complemento é dividida entre duas classes principais: reguladores de fase fluida e receptores de complemento integrais à membrana, tais como fator H, fator H como proteína 1 (FHTL-1), proteína de ligação C4b (C4BP), inibidor de C1 (C1-INH) (Figura 6A), complemento relacionado ao fator H proteína 1 (CFHR1), CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, fator de aceleração do decaimento (DAF) (Figura 6B) receptor de complemento 1 (CR1), CR2, CR3,

CR4, CD46, CD55, CD59 (Figura 6C), CRIg, vitronectina, clusterina e carboxipeptidase N (50,65,69). As proteínas reguladoras de complemento são superexpressas em muitas células, principalmente as células cancerosas, podendo ser usadas como potenciais alvos terapêuticos (50).

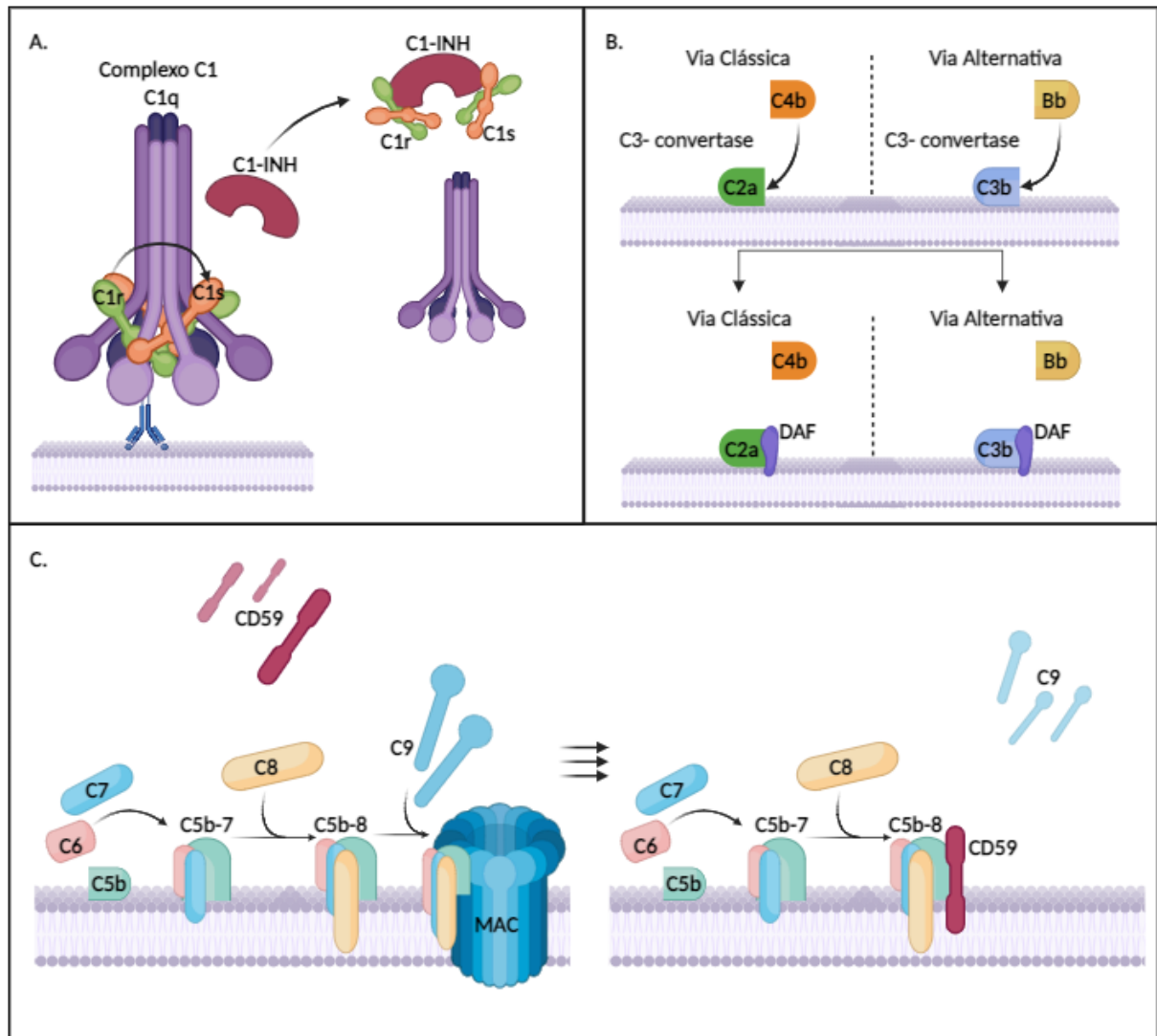


Figura 6. Regulação do Sistema Complemento. **A.** Regulação da atividade de C1 pelo inibidor de C1 (C1-INH), que desloca C1rs de C1q e inibe a ativação da via clássica. **B.** Inibição da formação de C3 convertases das vias clássica e alternativa podem ser dissociadas pela substituição de um componente pelo fator de aceleração do decaimento (DAF). **C.** Regulação da formação do complexo de ataque a membrana (MAC) é realizada por meio da proteína de membrana CD59, proteína ligada à glicofosfatidilinositol, que inibem a formação do MAC no plasma. Fonte: Adaptado de ABBAS, 9ª edição.

2.3.3. Concentrações fisiológicas e patológicas do sistema complemento

Há grandes variações nos valores de concentração do complemento relatados, tornando impreciso determinar os níveis fisiológicos dos peptídeos do complemento devido às diferentes técnicas de ensaios aplicadas (70). Estudos indicam que o soro contém níveis mais elevados dos fragmentos correspondente às ações das proteases na cascata de coagulação; assim, o plasma pode ser utilizado como indicador mais confiável dos níveis circulantes de peptídeos do complemento, devido o papel do EDTA utilizado, que bloqueia eficazmente as vias de ativação do complemento (70,71).

Em humanos saudáveis, as concentrações plasmáticas para as C3a, C4a e C5a são de 119, 219 e 5,2 ng/mL, respectivamente. Os níveis em doenças inflamatórias e na gravidez apresentam-se elevados, onde a elevação de C3a, mas não de C4a, sugere a ativação da via alternativa, enquanto níveis muito elevados de C3a e C4a sugerem que as três vias de ativação estão constantemente em operação (70). Em neoplasias hematológicas, muitos pacientes exibem níveis anormais de anafilotoxinas e reguladores do complemento visando evadir a vigilância do próprio SC (50).

2.3.4. Sistema complemento no microambiente tumoral

O perfil imunológico dos tumores pode ser determinado pela densidade, composição, estado funcional e organização de leucócitos infiltrantes, sendo fator determinante da progressão tumoral (3). As células cancerosas são capazes sequestrar redes de moléculas imunológicas, como moléculas do complemento, citocinas e quimiocinas, através de secreção de fatores podem desequilibrar a produção de quimiocinas e citocinas, com intuito de apoiar a progressão da doença (46). Além disso, a ativação do complemento potencializa o crescimento tumoral e aumenta a metástase e, apesar da principal via envolvida na sua ativação dentro dos tumores ainda não ser especificada, evidências apoiam a ativação das 3 vias em tumores malignos (9).

Estudos indicam um duplo papel do SC no microambiente tumoral: pró e/ou antitumoral, uma vez que, a ativação do complemento não está apenas envolvida na citotoxicidade antitumoral e nas respostas imunes, mas também na promoção do desenvolvimento tumoral direta e indiretamente (50). Em relação ao papel antitumoral, a ativação do complemento pode exibir diversos efeitos de controle em várias células tumorais,

visto que a citotoxicidade dependente do complemento foi considerada prejudicial às células cancerosas, incluindo tumores sólidos e malignidades hematológicas, devido a fagocitose mediada por C3b e lise celular mediada pelo acúmulo de MAC (50,61,72).

Ademais, a capacidade do complemento de distinguir o próprio do não-próprio é fundamental para seu papel na resposta imune contra patógenos invasores, visto que a expressão de antígenos não-próprios e a falta de reguladores do complemento nos microrganismos invasores os tornam alvos ideais para opsonização e fagocitose mediada pelo complemento. Por outro lado, as células cancerosas expressam as mesmas proteínas que suas contrapartes de células normais e apresentam uma superexpressão de reguladores, limitando a vigilância imunológica pelo complemento (61).

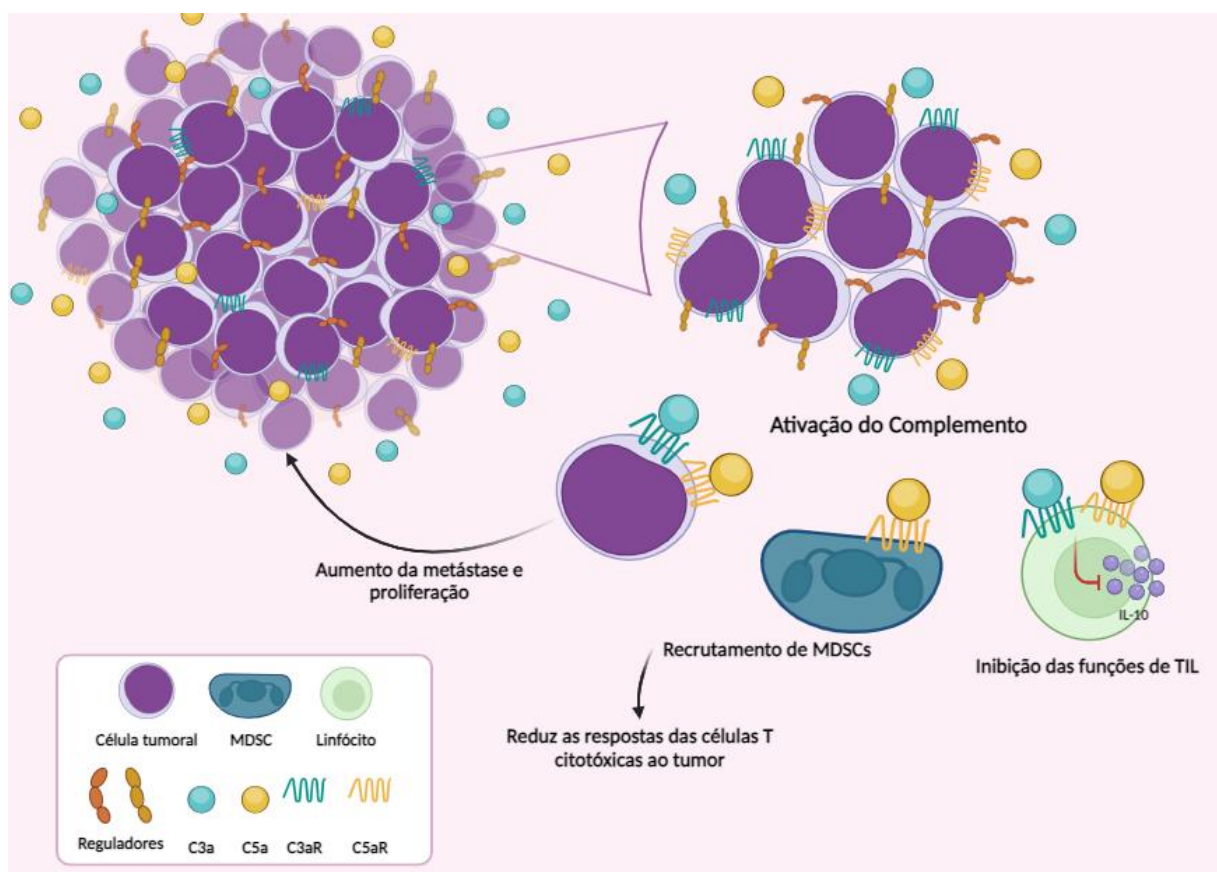


Figura 7. Funções do complemento no microambiente tumoral. A ativação do SC no microambiente tumoral resulta na liberação de anafilatoxinas (C5a e C3a) e promove o crescimento tumoral. C5a atrai células mieloides, incluindo as células supressoras derivadas de mieloide (MDSCs), para o tumor. As MDSCs reduzem as respostas das células T citotóxicas ao tumor, induzindo a apoptose e inibindo os Linfócitos infiltrantes tumorais T CD8⁺ (TIL). A secreção de C3 pelos TILs CD8⁺ reduzem a produção de IL-10 pelos TILs e inibem sua função. Alguns tipos de células cancerígenas secretam proteínas do complemento no microambiente tumoral, aumentando a

proliferação celular e promovendo a metástase. Fonte: Adaptado de Vahid Afshar-Kharghan, 2017 (61) e Roumenina, 2019 (3).

A ativação do complemento no microambiente tumoral libera anafilotoxinas (C3a e C5a) capazes de promover o crescimento tumoral (Figura 7). As anafilotoxinas podem atrair células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) para o tumor, onde estas células reduzem as respostas citotóxicas específicas e induzem os linfócitos infiltrantes tumorais CD8⁺ a apoptose, por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio. Além disso, as células cancerosas podem secretar proteínas do complemento no microambiente tumoral e iniciam uma alça autócrina que aumenta a proliferação celular e promove metástase (8,61).

O reconhecimento das células cancerosas pelo SC é capaz de criar uma pressão seletiva para sustentar uma evolução progressiva resultando em um estado de controle da ativação do complemento (8). Cada tumor expressa antígenos e reguladores do complemento capazes de gerar mecanismos inibitórios para controlar sua ativação, incluindo a expressão de proteínas regulatórias do complemento (CRPs), ligadas à membrana (CD35, CD46, CD55 e CD59) e solúveis (fator H, proteínas semelhantes ao fator H, fator I e ligação a C4b) (73).

As células cancerosas se beneficiam da iniciação da ativação do complemento e produção de anafilotoxinas, além disso, demonstraram inibir fortemente a geração de MAC a partir da superexpressão de CRPs. As células cancerosas reduzem a concentração de MAC ao superexpressar CD59, evadindo do processo de lise por meio de processos endocíticos e exocíticos (61,74). Além disso, outros CRPs, incluindo o Fator H, podem exibir atividade do cofator, que funciona com o fator I para bloquear a ativação do complemento no nível da C3-convertase (50).

Dessa forma, um equilíbrio sutil entre a ativação e regulação do SC dentro do microambiente tumoral pode resultar na ativação persistente do complemento, fornecendo uma fonte constante de mediadores com funções de suporte ao crescimento do tumor (8,9,75). Além disso, após a ativação do complemento apoiar a inflamação crônica, ele passa a promover um microambiente imunossupressor que induz a angiogênese durante a progressão do tumor (76). A neoangiogênese é fundamental para o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o tumor, e apesar do papel do SC na angiogênese ser controverso, há evidências dos efeitos pró-angiogênicos (77).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) demonstrou desempenhar papel crítico na vascularização sobre condições fisiológicas e patológicas, podendo ser secretados de macrófagos associados ao tumor (TAMs) ou MDSCs, que poderiam ser recrutados pelas anafilotoxinas, C3a e C5a, para o nicho pré-metastático (77). Dessa forma, o complemento contribui para este processo por meio da ligação entre as anafilotoxinas com seus receptores, C3aR e C5aR, que medeiam alterações no fluxo microvascular, permeabilidade, extravasamento e diapedese (3,78,79).

No entanto, outras evidências apontam que a ativação dos mediadores do complemento C3a e C5a não contribuiu para angiogênese tumoral em modelos murinos. Contudo, a estimulação de C5a em células endoteliais levou ao aumento da expressão da isoforma de VEGF e ao bloqueio do receptor C5aR, sugerindo que a interação de C5aR1 e VEGF desempenha um papel na regulação dependente do complemento da angiogênese tumoral (77,80). Além disso, C1q demonstrou ser eficaz na indução de um fenótipo angiogênico em células endoteliais cultivadas *in vitro* e na formação de novos vasos (81–83). No entanto, são necessários mais estudos para determinar o impacto do SC na neoangiogênese tumoral.

2.4. Sistema complemento na leucemia

2.4.1. Moléculas relacionadas às convertases

Evidências recentes investigaram as deficiências de moléculas do complemento na leucemia, demonstrando níveis normais de C1q, C2, C3 e C4, porém com uma baixa atividade do complemento (62). Apesar de poucos dados na leucemia, células leucêmicas de pacientes com LMA demonstram expressar concentrações mais elevadas de C1q, contudo não apresentaram menor sensibilidade à quimioterapia, mas a capacidade de contribuir na migração e adesão ao estroma de blastos com C1q (84).

Em pacientes com LLC, foi observado uma diminuição significativa dos níveis séricos de C1 e C4, correlacionando com atividades hemolíticas anormais. Em contrapartida, cada parâmetro do complemento foi elevado em comparação ao grupo controle, sendo que a extensa ativação de C3 foi correlacionadas com a gravidade da doença (50). Na LMC, foi observado que os níveis séricos de C4 foram significativamente elevados, enquanto a concentração de C3 e fator B não diferiram do controle (85).

Além disso, a baixa concentração sérica de MASP-2 associada à MBL, que gera C3-convertase após ativação do complemento, pode representar um fator de risco para infecção em pacientes com leucemia durante a quimioterapia, sendo associada ao risco aumentado de episódios de crises febris neutropênicas com duração cumulativa prolongada de hospitalização e terapia antimicrobiana intravenosa (86,87). Por outro lado, estudos indicam um papel da MBL e MASP-2 na iniciação ou progressão de cânceres pediátricos específicos, com a MASP-2 apresentando níveis significativamente maiores em pacientes pediátricos com LLA (87).

2.4.2. Anafilotoxinas

Na leucemia, o suporte do microambiente leucêmico se dá pela reprogramação do estroma medular, devido a contribuição de diversas células imunes que são recrutadas no desenvolvimento da neoplasia (88). Uma das principais funções desempenhadas pelas anafilotoxinas é o recrutamento de leucócitos. A C5a, considerada um quimioatraente de macrófagos e fator de polarização para o fenótipo M2, pode estar regulada positivamente no microambiente leucêmico, o que contribui para desencadear a ativação da cascata proteolítica do SC (88,89). No curso clínico entre leucemia aguda e os níveis de moléculas do complemento, foram observados concentrações de anafilotoxinas elevados no início da doença, enquanto na remissão apresentaram valores normais (85).

A partir de dados experimentais, o ensaio com células leucêmicas e blastos clonogênicos de pacientes com LLC e LMA responderam fortemente aos fragmentos de clivagem C3 e C5 com quimiotaxia e aumento da adesão (50,57). Evidências demonstraram a detecção de receptores C3a e C5a em células hematopoiéticas malignas e blastos. Além disso, as anafilotoxinas são capazes de estimular as células leucêmicas pela ativação do p38 MAPK, regulando negativamente a expressão de heme oxigenase 1 indutível (HO-1), resultando na maior mobilidade celular (90).

2.4.3. Moléculas da via terminal do complemento

Os estudos em crianças com LLA demonstraram que no momento do diagnóstico e na recidiva, há utilização defeituosa do complemento pela via alternativa (91). Em pacientes com LLC resistente à citotoxicidade dependente do complemento (CDC), foi observado que alguns indivíduos exibiram a formação de MAC com deficiência de C9, tornando o MAC composto

apenas por C5b-8. No entanto, ainda assim foi observada uma eficiência na formação de hexâmero mediada por anticorpos, sugerindo que pequenos poros C5b-8 permitem que Ca^{2+} entre na célula (92). Por outro lado, os níveis sublíticos de C5b-9 (sC5b-9) contribuem na promoção tumoral ativando vias de transdução de sinal e modulando fatores de transcrição relacionados ao câncer, enquanto protege as células neoplásicas da apoptose (93).

Ao analisar o perfil proteico do complemento C5, foi detectado como bandas duplas, sugerindo uma clivagem de C5 anormal no microambiente leucêmico. Dessa forma, pacientes com concentração anormal de C5 apresentam aumento de níveis basais de sC5b-9 e C5a. Ao correlacionar ao tratamento dos pacientes leucêmicos, foi observado que após a ativação por via clássica, os níveis de sC5b-9 diminuíram o que pode estar associado com a diminuição da resposta ao tratamento na imunoterapia (50,62).

2.4.4. Proteínas Reguladoras do Complemento (CRPs)

No plasma de pacientes com leucemia aguda, foi observada concentrações elevadas de sCR1 (receptor do complemento tipo 1 solúvel) capazes de inibir a ativação do complemento, indicando que no microambiente tumoral, a liberação de sCR1 por leucócitos produza uma regulação negativa local do complemento (94).

Na imunoterapia, o mecanismo efetor principal é a indução de CDC, contudo sabe-se que as células leucêmicas são protegidas dos danos induzidos pelo complemento pelos CRPs. Estudos indicam que o fator H que se liga às células leucêmicas pode sensibilizar as células ao CDC, fornecendo uma nova estratégia para potencializar a imunoquimioterapia contendo rituximab em pacientes com LLC (95,96).

Ao avaliar a expressão de CD20 e inibidores do complemento ligados à membrana, observou-se que as proporções de CD20 para CD59 (Figura 6C) distinguiram células altamente sensíveis lisadas de forma eficiente pelo tratamento quimioterápico (97). Em pacientes com LLA de células B e T, CD59 inibiu a apoptose regulando a via de sinalização AKT/Notch1, proporcionando uma nova perspectiva para o tratamento da leucemia (98,99). Apesar disso, CD55 e CD59 são considerados fatores importantes que determinam a resposta *in vitro* ao rituximabe e ao complemento, indicando potencial estratégica para melhorar a resposta clínica em pacientes com leucemia (100).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Caracterizar o perfil de moléculas do Sistema Complemento em pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever o perfil clínico-hematológico dos pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B;
- Realizar a quantificação das moléculas do Sistema Complemento e mediadores imunológicos (quimiocinas e citocinas) no sangue periférico e medula óssea dos pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B;
- Investigar a correlação e associação entre as moléculas do Sistema Complemento, Quimiocinas e Citocinas com óbito.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Novas abordagens aplicadas ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), com o seguinte número de CAAE: 51257921.2.0000.0009 e Parecer: 4.982.395 (Anexo I).

4.2. Modelo, Área e População de Estudo

Foi realizado um estudo observacional, analítico, do tipo longitudinal e prospectivo desenvolvido na Fundação HEMOAM, em parceria com o Grupo Integrado de Pesquisa em Biomarcadores (GIPB) do Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (IRR/FIOCRUZ-Minas), localizado na cidade de Belo Horizonte, MG. A população de estudo foi composta por pacientes atendidos no serviço de hematologia pediátrica da Fundação HEMOAM com diagnóstico de LLA-B, no período de março de 2021 a agosto de 2024. Também foram recrutadas crianças sem leucemia atendidas na triagem clínica que não apresentaram alterações na série leucocitária durante a investigação de anemia pelo hemograma.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados para o grupo caso foram: pacientes recém-diagnosticados com LLA-B comum, admitidos no Serviço de Hematologia Pediátrica da Fundação HEMOAM e com idade entre 1 e 18 anos. Para o grupo controle, foram utilizados como critérios de inclusão: indivíduos com idade entre 1 e 18 anos, sem alterações na série leucocitária e sem infecção prévia há 4 semanas. Foram utilizados como critérios de exclusão para ambos os grupos: material biológico insuficiente, pedido de retirada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

4.4. Obtenção das amostras

Foram utilizadas amostras de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO), as quais foram obtidas através de punção venosa e punção aspirativa da crista ilíaca, respectivamente (procedimentos de rotina para estes pacientes). As coletas foram realizadas em 4 momentos da quimioterapia de remissão, referidos como: dia do diagnóstico (D0), décimo quinto dia da terapia de indução da remissão (D15), final da terapia indução da remissão (D35) e octogésimo quarto dia da terapia de consolidação da remissão (D84), seguindo os protocolos de tratamento utilizados. Foram coletados aproximadamente 3 mL de SP e 2 mL de MO, em tubos contendo anticoagulante EDTA, pela equipe médica da Fundação HEMOAM. Após o processamento na rotina clínica, as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Multidisciplinar, onde foram centrifugadas a 537g por 10 min. Posteriormente os sobrenadantes foram coletados e transferidos para criotubos, identificados com o código do projeto e armazenados no Biorrepositório de LLA, em freezer -80°C.

4.5. Obtenção dos dados demográficos e clínicos-hematológicos

Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes, através do Setor de Atendimento Médico e Estatístico (SAME), Sistema iDoctor e do livro de registros do Laboratório de Marcadores Celulares (LABMARCEL). As variáveis coletadas foram: idade, sexo, dados do hemograma e mielograma, grupo de risco de tratamento, avaliação da doença residual mensurável (DRM) e óbito durante e após a quimioterapia de remissão.

4.6. Quantificação de mediadores imunológicos solúveis pela técnica Luminex

As concentrações das moléculas do SC (C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator B e Fator H) foram quantificadas através da técnica de Luminex na Plataforma de Citometria de Fluxo do IRR/FIOCRUZ-Minas, em parceria com o GIPB, com o kit *MILLIPLEX Human Complement Panel 2 - Immunology Multiplex Assay* (HCMP2MAG-19K- Merck). Adicionalmente, realizamos a quantificação de quimiocinas (CCL2 e CXCL8), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ) e citocinas reguladoras (IL-1Ra e IL-10) com o kit *Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening 48-plex Panel* (Bio-Rad Laboratories). A aquisição de dados e as concentrações dos analitos foram mensurados no sistema Luminex 200 e software Bioplex Manager, respectivamente. O limite de detecção de cada analito para o primeiro kit, em ng/mL,

foi de C1q - 0.033; C3 - 0.080; 3b/iC3b - 2.385; C4 - 0.132; Fator B - 0.020; Fator H - 0.115; enquanto o segundo kit tem como detecção limite dos analitos, em pg/mL: CCL2 - 0,7; CXCL8 - 1,2; IL-1 β - 0,8; IL-6 - 0,7; TNF- α - 0,8; IFN- γ - 0,7; IL-1Ra - 6,0; IL-10 - 0,8, conforme o protocolo de cada kit, respectivamente.

4.7. Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilha eletrônica no *Microsoft Excel*, onde foi construído o banco de dados do estudo. Para elaboração das análises estatísticas convencionais foi utilizado o *software GraphPad Prism v.8.0.2*. Inicialmente foram realizados testes para verificar normalidade dos dados, através do teste de *Shapiro-Wilk*. As análises comparativas entre duas variáveis ou grupos foram realizadas com *T Student* ou *Mann-Whitney*, enquanto para as comparações das variáveis com três ou mais grupos foi realizado através dos testes *ANOVA One-way* ou *Kruskal-Wallis*, seguido de pós-teste de *Tukey* ou *Dunn's* para múltiplas comparações entre grupos. A significância estatística foi considerada para todos os casos em $p < 0,05$. A análise de moléculas imunológicas ou de assinatura de biomarcadores foi realizada convertendo os resultados originais de cada variável, expressos como uma variável contínua, em dados categóricos. O ponto de corte para os dados de conversão foi escolhido com base nos valores de mediana global de cada molécula, considerando o conjunto de dados que incluía todos os grupos. Esses valores foram empregados para classificar os pacientes de cada grupo conforme apresentassem níveis “Alto” (acima do limite de corte) ou “Baixo” (abaixo do limite de corte) de cada molécula. As assinaturas foram representadas em gráficos de linhas usando o percentil 50 como ponte de corte (linhas tracejadas) para identificar mediadores com concentrações aumentadas em uma proporção maior de pacientes. Além disso, o diagrama de *Venn* foi realizado para identificar atributos comuns e seletivos entre cada grupo clínico, utilizando o site <http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>. Adicionalmente, foi realizado a construção de redes biológicas de interação entre os mediadores do estudo nos diferentes tempos de acompanhamento. Estas foram montadas para identificar as interações complexas entre os mediadores escolhidos para o estudo. Os nós são utilizados para identificar cada grupo de moléculas nos grupos de pacientes (LLA-B QR e LLA-B OB) no decorrer da terapia e também no GC. Quanto maior o nó, maior o número de interações estabelecidas. A análise de correlação foi empregada para construir as redes de acordo com o valor de “r” significativos em $p < 0,05$, utilizando o teste de correlação *Spearman*. Em seguida, o software *Cytoscape 3.10.2* (Cytoscape Consortium San Diego, CA, EUA) foi utilizado seguindo as

recomendações e instruções do fabricante. O índice de correlação (r) foi utilizado para categorizar a força da correlação como fraca ($r \leq 0,35$), moderada ($r \geq 0,36$ a $r \leq 0,67$) ou forte ($r \geq 0,68$).

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas e clínico-hematológicas da população de estudo

Foram incluídos 33 pacientes pediátricos com LLA-B, sendo que 18 completaram a quimioterapia de remissão concluída (QR) e 15 foram a óbito (OB). Além disso, 21 indivíduos foram incluídos no grupo controle (GC). Entre os pacientes com LLA-B em quimioterapia de remissão concluída (LLA-B QR), 10/18 (56%) eram do sexo masculino, com idade mediana de 4 anos (IQR 2-11), sendo mais prevalente em crianças entre 1 a <5 anos. Nos pacientes com LLA-B que vieram a óbito (LLA-B OB), a idade mediana foi de 7 (IQR 5-9) anos, com predominância no sexo feminino 9/15 (60%). A idade mediana das crianças do GC foi de 9 anos (IQR 5-10), com predomínio de indivíduos do sexo masculino com 14/21 (55%) (Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas da população de estudo no momento do diagnóstico

Variáveis	GC (n=21)	LLA-B QR (n=18)	LLA-B OB (n=15)
Idade [mediana (IQR)]	9 (5-10)	4 (2-11)	7 (5-9)
Sexo [n (%), Masculino/Feminino]	14 (67) / 7 (33)	10 (56) / 8 (44)	6 (40) / 9 (60)
Grupo de Idade [n (%)]			
1 a <5	5 (24%)	9 (50%)	3 (20%)
5 a <9	3 (14%)	3 (16,7%)	8 (53,3%)
9 a <14	13 (62%)	3 (16,7%)	2 (13,3%)
14 a <18	0 (0%)	3 (16,7%)	2 (13,3%)

Abreviações: GC, grupo controle; QR, quimioterapia de remissão; OB, óbito; IQR, intervalo interquartil; LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células B.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram o Imunofenótipo de LLA-B comum, CALLA positivo (CD10⁺). No momento do diagnóstico (D0), os pacientes LLA-B QR e OB foram estratificados, respectivamente, onde 6/18 (33%) e 2/15 (13%) foram classificados em alto risco (AR), 5/18 (28%) e 3/15 (20%) em risco intermediário, 7/18 (39%) e 10/15 (67%) em baixo risco (BR). Além disso, 2/18 (11%) e 3/15 (20%) apresentaram infiltração de blastos no sistema nervoso central (SNC), ao D0. Durante a avaliação física no início do tratamento, 17% (3/18) dos pacientes LLA-B QR concluída apresentaram hepatomegalia e 11% (2/18) hepatoesplenomegalia, enquanto 13% (2/15) dos pacientes LLA-B OB apresentaram

hepatomegalia, 7% (1/15) esplenomegalia, 20% (3/15) hepatoesplenomegalia e 7% (1/15) adenomegalia. Ao avaliar a presença de células residuais no decorrer do tratamento, foi observado que todos os pacientes pediátricos com LLA-B QR apresentaram doença residual mensurável positiva (DRM⁺) ao D15 (**Tabela 5**).

Tabela 5. Características clínicas de pacientes pediátricos com LLA-B

Variáveis	LLA-B QR (n=18)	LLA-B OB (n=15)
Imunofenotipagem [n (%)]		
LLA-B comum (CD10 ⁺)	18 (100%)	15 (100%)
Estratificação de risco ao D0 [n (%)]		
Baixo Risco (BR)	7 (39%)	10 (67%)
Risco Intermediário (RI)	5 (28%)	3 (20%)
Alto Risco (AR)	6 (33%)	2 (13%)
Infiltração do SNC ao D0 [n (%)]		
Sem Infiltração / Inconclusivo	16 (89%)	12 (80%)
Com Infiltração	2 (11%)	3 (20%)
Presença de Visceromegalia [n (%)]		
Hepatomegalia	3 (17%)	2 (13%)
Esplenomegalia	0 (%)	1 (7%)
Hepatoesplenomegalia	2 (11%)	3 (20%)
Adenomegalia	0 (0%)	1 (7%)
Sem presença	13 (72%)	8 (53%)
Doença residual mensurável ao D15 [n (%)]		
DRM ⁽⁻⁾	-	-
DRM ⁽⁺⁾	18 (100%)	-

Abreviações: LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células B; QR, quimioterapia de remissão; OB, óbito; SNC, sistema nervoso central; D0, dia do diagnóstico; D15, décimo quinto dia da terapia de indução da remissão; DRM, doença residual mensurável.

Em relação aos parâmetros hematológicos no D0, foi observado uma diminuição de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito dos pacientes do estudo. Em contrapartida, houve um aumento de leucócitos totais. A MO dos pacientes QR concluída e óbitos, apresentaram 83% e 69% de linfoblastos, respectivamente. Além disso, foi observado neutropenia e trombocitopenia nos pacientes leucêmicos. Todos os parâmetros hematológicos dos pacientes com LLA-B foram

comparados com as características hematológicas do GC e com os valores de referência do Laboratório de Hematologia da Fundação HEMOAM estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Características hematológicas da população de estudo no diagnóstico

Variáveis	GC (n=21)	LLA-B QR (n=18)		LLA-B OB (n=15)		Valores de Referência
		MO	SP	MO	SP	
Eritrócitos (x10 ⁶ /uL), mediana (IQR)	4.47 (4.30-4.75)	2.77 (2-3)	3 (2.81-3.36)	2.37 (2-3)	2.85 (2.47-3)	4.6 - 6.1 x10 ⁶ /μl
Hemoglobina (g/dL), mediana (IQR)	12.8 (12.15-13.35)	7.85 (6.87-8.55)	8.80 (7.70-9.30)	7.30 (6.87-8.30)	7.80 (7.60-8.70)	12 – 18 g/dL
Hematócrito (%), mediana (IQR)	37.4 (35.75-40.4)	25 (22-27)	26.1 (23.4-28.75)	22.1 (20-24.75)	23.15 (21-26.25)	37-52%
Leucócitos totais (x10 ³ /uL), mediana (IQR)	6.450 (5.320-7.640)	96.325 (68.025-124.550)	23.955 (7.805-65.690)	42.340 (16.340-125.500)	11.070 (2.960-26.810)	5.2 – 12.4 x10 ³ /μL
Linfoblastos MO ABS [%], mediana (IQR)	-	82.681 [83%] (54.284-99.470)	-	26.395 [69%] (508.9-120.301)	-	-
Neutrófilos (x10 ³ /uL), mediana (IQR)	2.81 (2.23-3.75)	2.1 (0.7-6.0)	0.74 (0.3-3.12)	0.77 (0.16-3.15)	0.4 (0.17-0.93)	1.9 – 8 x10 ³ /μL
Linfócitos (x10 ³ /uL), mediana (IQR)	2.61 (2.24- 3.47)	63.43 (46-87.4)	16.27 (6.5-52.0)	35.1 (12.5-62.5)	10.0 (2.16-22.2)	0.9 – 5.2 x10 ³ /μL
Monócitos (x10 ³ /uL), mediana (IQR)	0.33 (0.26-0.49)	0.5 (0.21-1.26)	0.16 (0.03-0.41)	0.12 (0.04-0.47)	0.04 (0.02-0.15)	0.16 – 1 x10 ³ /μL
Plaquetas (x10 ³ /uL), mediana (IQR)	312.0 (262.5-353.0)	33.50 (26.0-57.75)	34.0 (18.5-78.0)	35.0 (25.75-61.0)	27.0 (19.5-46.0)	130 – 400 x10 ³ /μL

Abreviações: GC, grupo controle; MO, medula óssea; SP, sangue periférico; ABS, valor absoluto; QR, quimioterapia de remissão; IQR, intervalo interquartil.

A análise dos parâmetros bioquímicos no momento do diagnóstico está descrita na **Tabela 7**. Nesses pacientes, foi observado que os marcadores hepáticos estavam dentro dos valores de referência do Laboratório de Hematologia da Fundação HEMOAM, apesar da presença de visceromegalia nos pacientes durante a avaliação física (**Tabela 5**). Apenas gama glutamil transferase (GGT) apresentou-se elevado no grupo LLA-B QR e LLA-B OB. Enquanto alguns marcadores renais em pacientes do estudo apresentaram desidrogenase láctica (DHL) aumentada e reatividade da proteína C (PCR). Ao observar os marcadores eletrolíticos, todos os pacientes com LLA-B apresentaram aumento de Ferritina no dia do diagnóstico.

Tabela 7. Características bioquímicas da população de estudo no diagnóstico

Variáveis	GC (n=21)	LLA-B QR (n=18)	LLA-B OB (n=15)	Valores de Referência
Marcadores hepáticos				
ALT/TGO (U/L), mediana (IQR)	26,0 (23,0-30,0)	24,2 (19,1-102,4)	29,0 (27,4-30,6)	<40,0
ASP/TGP (U/L), mediana (IQR)	23,0 (21,0-27,0)	12,5 (10,0-93,6)	18,7 (17,9-19,6)	<41,0
Fosfatase alcalina (U/L), mediana (IQR)	-	121,4 (91,15-331,5)	135,6 (144,1-324,9)	75,0 - 390,0
GGT (U/L), mediana (IQR)	-	116,3 (44,0-188,5)	197,2 (47,7-287,9)	<55,0
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (IQR)	0,40 (0,27-0,5)	0,35 (0,26-0,9)	0,34 (0,26-0,77)	0,10 - 1,20
Bilirrubina direta (mg/dL), mediana (IQR)	0,10 (0,10-0,11)	0,17 (0,13-0,47)	0,17 (0,11-0,49)	0,01 - 0,40
Bilirrubina indireta (mg/dL), mediana (IQR)	0,30 (0,17-0,37)	0,18 (0,13-0,41)	0,19 (0,14-0,28)	0,01 - 0,40
Marcadores renais				
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR)	0,55 (0,46-0,64)	0,37 (0,28-0,51)	0,56 (0,55-0,56)	0,26 - 0,42
Uréia (mg/dL), mediana (IQR)	21,0 (21,0-21,0)	13,7 (10,3-19,5)	27,6 (23,3-36,6)	10,0 - 50,0
DHL (U/L), mediana (IQR)	245,5 (217,0-253,0)	2.336 (433,0-4.238)	1.450 (646-4.669)	320 - 520
PCR (mg/dL), mediana (IQR)	0,75 (0,2-1,57)	16,1 (16,1-16,1)	13,83 (6,9-20,7)	>6,00
Glicose (mg/dL), mediana (IQR)	87,0 (83,5-93,0)	87,4 (81,0-133,0)	93,7 (79,7-130,1)	70,0 - 100,00
Marcadores eletrolíticos				
Sódio (mmol/L), mediana (IQR)	-	137,0 (134,4-139,0)	139,1 (118,3-141,4)	136,0 - 146,0
Potássio (mmol/L), mediana (IQR)	-	3,81 (3,6-4,3)	4,1 (3,3-4,6)	3,5 - 5,1
Cálcio (mg/dL), mediana (IQR)	-	9,6 (8,2-9,7)	8,1 (7,8-8,8)	8,8 - 10,8
Magnésio (mg/dL), mediana (IQR)	-	1,7 (1,6-1,9)	1,8 (1,6-2,1)	1,7 - 2,4
Fósforo (mg/dL), mediana (IQR)	-	4,0 (3,0-4,6)	4,4 (4,1-5,2)	4,0 - 7,0
Ferritina (ng/dL), mediana (IQR)	-	526,2 (330,3-1.788)	421,9 (340,3-501,8)	21,8 - 276,6

GC, grupo controle; QR, quimioterapia de remissão; OB, óbitos; IQR, intervalo interquartil; ALT, alanina aminotransferase; TGP, transaminase pirúvica; AST, transaminase oxalacética; TGO, transaminase oxalacética; GGT, gama glutamil transferase; DHL, desidrogenase láctica; PCR, proteína C reativa.

5.2. Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no dia do diagnóstico

A caracterização do perfil das moléculas do SC no diagnóstico (D0) demonstrou que o grupo LLA-B QR no compartimento periférico apresentou aumento de C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e B quando comparado ao GC e LLA-B OB, observado na **Figura 8**. Enquanto isso, foi observado no grupo LLA-B OB aumento significativo de CCL2 e CXCL8, IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ e IL-Ra e IL-10.

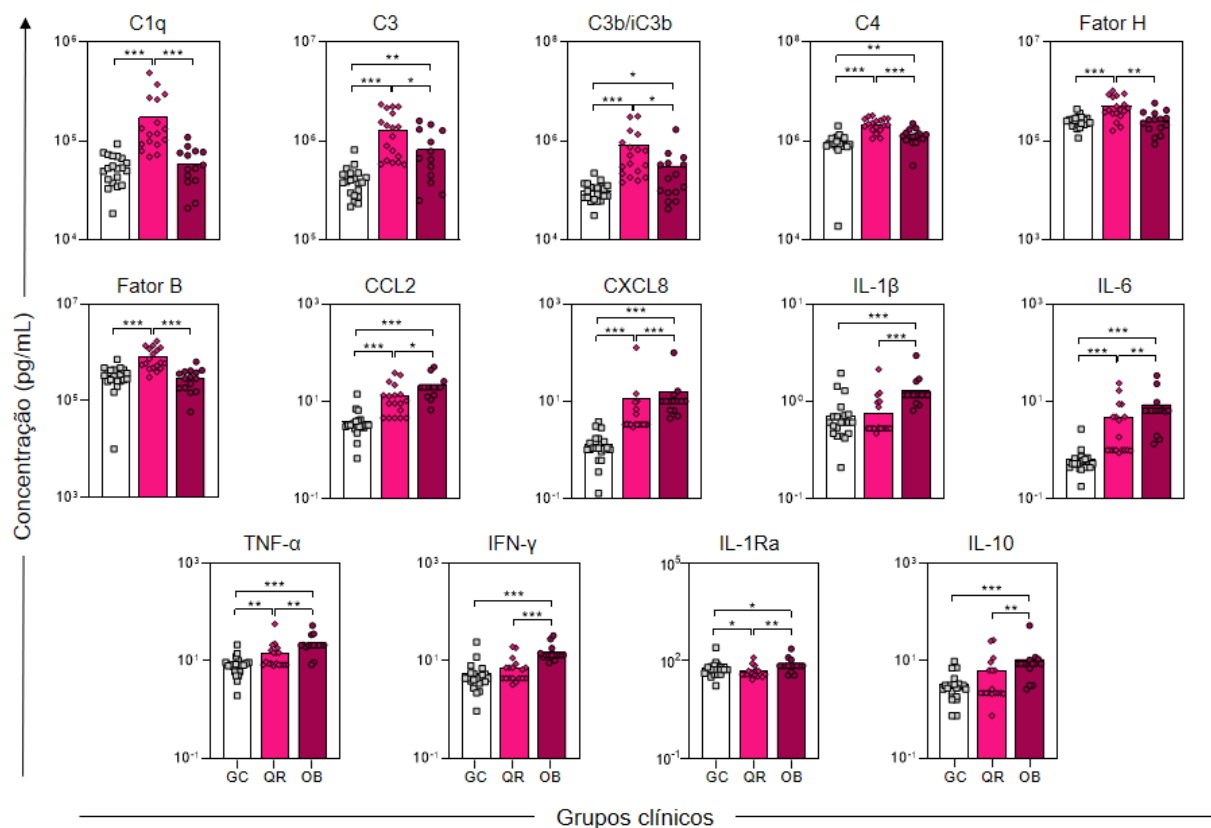


Figura 8. Quantificação das moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no dia do diagnóstico. Moléculas do SC – C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e Fator B; Quimiocinas – CCL2 e CXCL8; Citocinas pró-inflamatórias - IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ ; Citocinas regulatórias – IL-Ra e IL-10. GC, Grupo controle; QR, quimioterapia de remissão; OB, óbito; SP, sangue periférico.

5.3. Cinética do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução

A análise de cinética do SC e mediadores imunológicos no SP e MO foi realizada nas amostras de D0, D15, D35 e na consolidação da remissão – D84 (**Figura 9**).

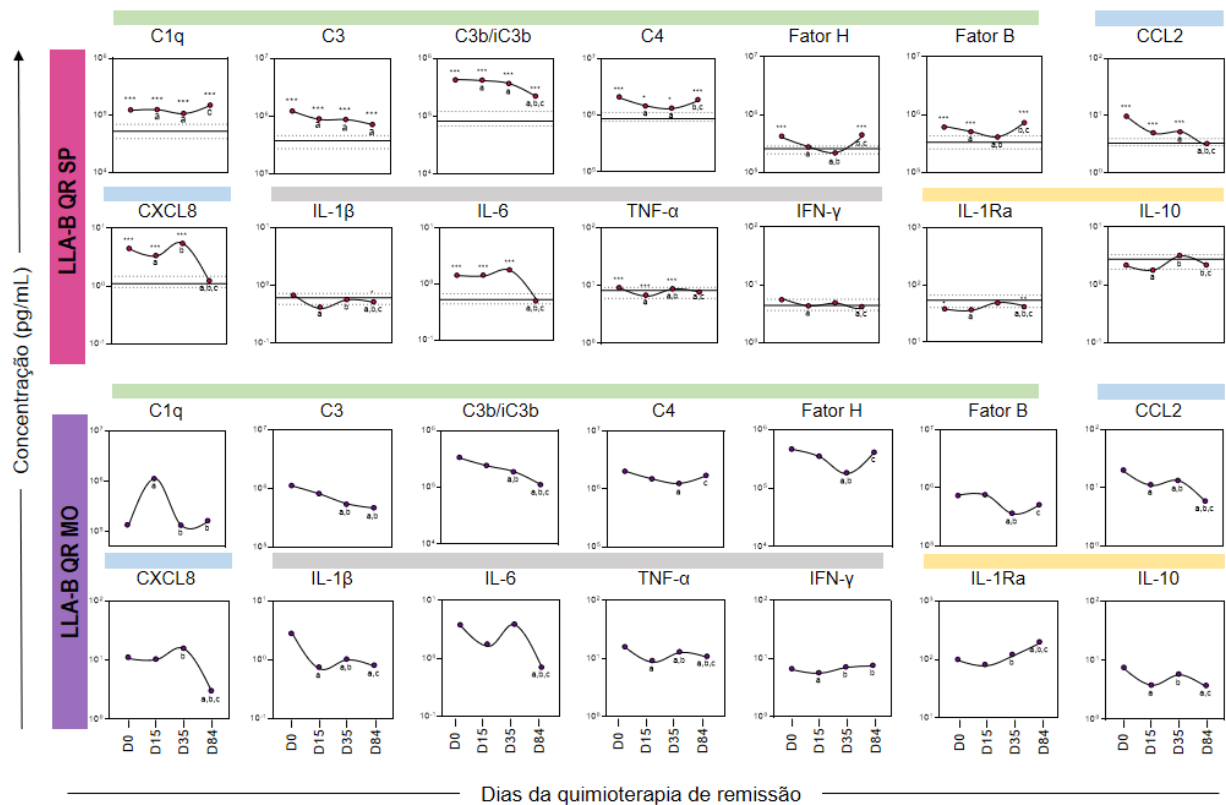


Figura 9. Cinética de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução da remissão e consolidação. Os mediadores imunológicos do grupo LLA-B QR foram medidos em D0, D15, D35 e D84, em SP (●) e MO (●). (■) Moléculas do SC – C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e Fator B; (■) Quimiocinas – CCL2 e CXCL8; (■) Citocinas pró-inflamatórias - IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ ; (■) Citocinas regulatórias – IL-1Ra e IL-10. QR, quimioterapia de remissão; SP, sangue periférico; MO, medula óssea; D0, dia do diagnóstico; D15, décimo quinto dia da terapia; D35, trigésimo quinto dia da terapia; D84, octogésimo quarto dia da terapia de consolidação. A mediana do grupo controle foi representada por linha retas e o IQR linhas tracejadas.

Os resultados demonstraram diminuição durante a terapia de indução à remissão das moléculas do SC em SP e MO, exceto C1q que demonstrou aumento significativo em D15 em relação à D0, D35 e D84 na MO. Apesar disso, durante a terapia de consolidação, foi observado que C1q, C4 e Fator H e B apresentaram aumento significativo em relação ao D0, enquanto foi observado diminuição de C3 e C3b no SP. No compartimento medular, foi observado aumento de C4, Fator H e B em D84 em relação ao D0. As quimiocinas CCL2 e CXCL8 apresentaram perfil semelhante no SP e MO, com aumento no D0 e D35 e diminuição em D15 e D84 quando comparados ao D0. Sobre as citocinas pró-inflamatórias, IL-6 apresentou aumento significativo durante a terapia de indução à remissão em relação a linha de base do GC, em SP.

Foi observado ainda que todas as citocinas pró-inflamatórias apresentaram diminuição significativa em D84 em relação à terapia de indução da remissão em SP e MO, exceto IFN- γ que apresentou aumento em D84. No grupo LLA-B QR SP, foi observado que as citocinas regulatórias apresentaram concentrações no nível base do GC. No entanto, foi demonstrado um aumento de IL-1Ra e IL-10 em D84 ao comparar ao D0 e D15 em SP, enquanto na MO foi observado IL-1Ra apresentou um aumento significativo em relação aos outros tempos da quimioterapia e IL-10 uma diminuição significativa em relação a D0 e D35.

5.4. Rede biológica de moléculas do SC e mediadores imunológicos durante a terapia de indução e consolidação da remissão

A construção de redes biológicas integrativas foi realizada para avaliar as interações entre as moléculas do SC, quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e reguladoras durante a terapia de indução (D0, D15, D35) e consolidação da remissão (D84), no compartimento periférico e medular (**Figura 10**). Ao observar os resultados de LLA-B SP, nota-se uma rede menos densa quando comparada ao grupo controle no início da terapia, com interações entre o complemento e citocinas reduzidas, porém com correlações negativas entre C3b e IL-10 e IL-1Ra, no SP. No D15, foi observado correlações moderadas entre complemento e citocinas pró-inflamatórias, tais como C1q e Fator H com IL-1Ra; Fator B com IL-1Ra e IFN- γ ; C3 e C3b com CXCL8. No final da terapia de indução, foi observado uma leve semelhança das redes de conexões com o GC, além de um aumento de interações pró-inflamatórias ao comparar com D15. Na terapia de consolidação, a rede demonstra maior complexidade de correlações negativas, especialmente entre citocinas pró-inflamatórias e complemento.

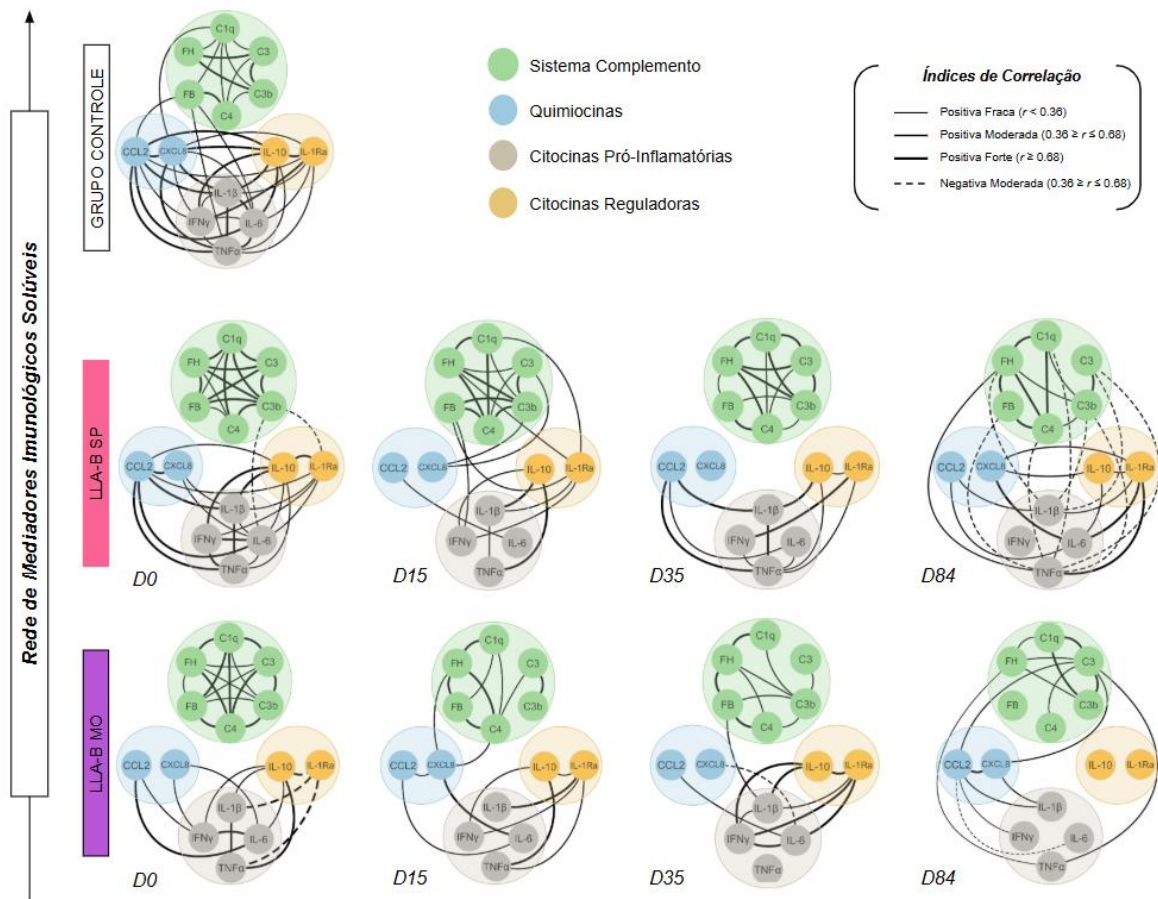


Figura 10. Rede biológica de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos durante a terapia de indução e consolidação da remissão. Os mediadores imunológicos do grupo LLA-B foram medidos em D0, D15, D35 e D84, em SP (■) e MO (■). (●) Moléculas do SC – C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e Fator B; (●) Quimiocinas – CCL2 e CXCL8; (●) Citocinas pró-inflamatórias – IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ ; (●) Citocinas regulatórias – IL-Ra e IL-10. QR, quimioterapia de remissão; SP, sangue periférico; MO, medula óssea; D0, dia do diagnóstico; D15, décimo quinto dia da terapia; D35, trigésimo quinto dia da terapia; D84, octogésimo quarto dia da terapia de consolidação.

No compartimento medular, as moléculas do complemento apresentaram correlações positivas fortes e moderadas entre si no momento do D0. No D15, foi observado um leve aumento das conexões entre Fator B e C4 com as quimiocinas. Ao observar as citocinas reguladoras, foi observado perfil restrito de conexões. A conectividade de redes mais aproximada ao GC é observada em D35, com conexões forte e moderadas entre complemento, quimiocinas e citocinas. Ao final da terapia de consolidação, a rede apresenta-se mais complexa que nos tempos iniciais, além de observar ausência de correlações negativas envolvendo o complemento, sendo observadas entre CCL2 e IL-6.

5.5. Caracterização do perfil do complemento e mediadores imunológicos entre os pacientes do estudo no momento do diagnóstico

A caracterização do perfil imunológico entre os grupos LLA-B QR e LLA-B OB nos compartimentos periférico e medular estão demonstrados na **Figura 11**. Entre as moléculas do complemento, foi observado aumento significativo de C1q, C4, Fator H e Fator B em SP e MO, no grupo LLA-B QR, enquanto C3 e C3b/iC3b estão aumentados apenas em SP. Para as quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e reguladores foi observado aumento significativo no grupo LLA-B OB em SP, somente CCL2, CXCL8 e IL-1 β apresentaram aumento significativo no MO.

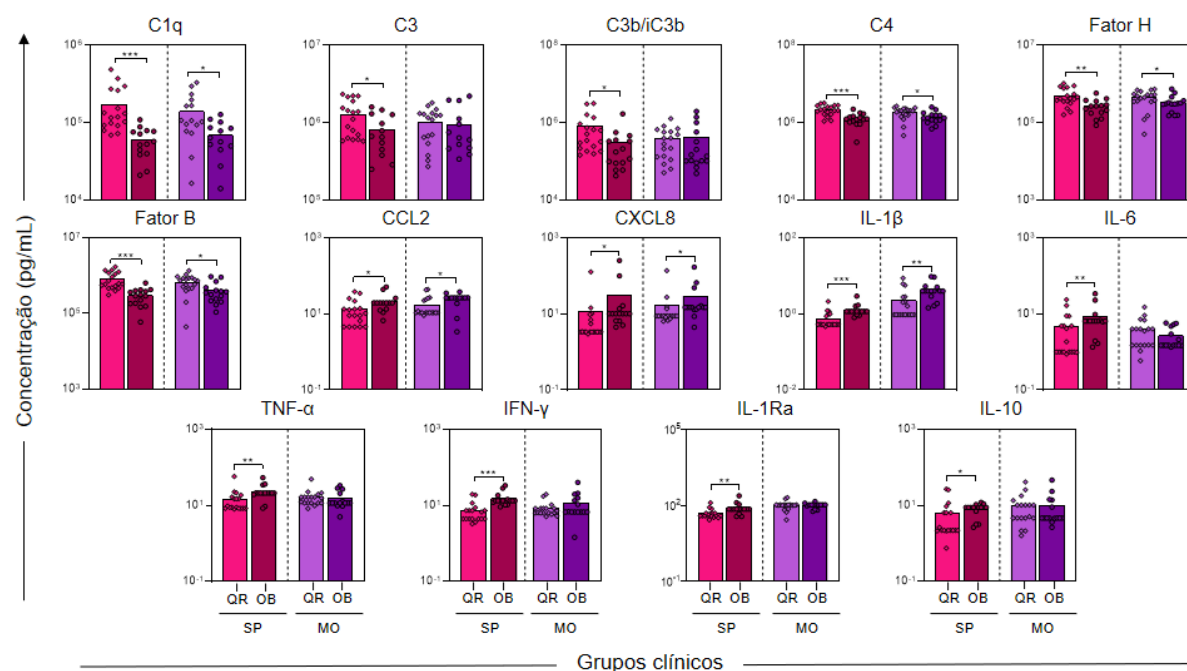


Figura 11. Caracterização do perfil de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos entre pacientes LLA-B QR e LLA-B OB. Moléculas do SC – C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e Fator B; Quimiocinas – CCL2 e CXCL8; Citocinas pró-inflamatórias - IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ ; Citocinas regulatórias – IL-1Ra e IL-10. QR, quimioterapia de remissão; OB, óbito; SP, sangue periférico; MO, medula óssea.

5.6. Rede biológica de moléculas do SC e mediadores imunológicos no compartimento periférico e medular dos grupos LLA-B QR e OB no momento do diagnóstico

Para avaliar as interações do complemento com os mediadores imunológicos foi realizado através da construção de redes biológicas entre os grupos LLA-B QR e LLA-B OB

no compartimento de SP e MO (**Figura 12**). Ao observar LLA-B QR SP e LLA-B OB SP, apresentaram redes diferentes. LLA-B QR SP apresenta forte correlação positiva interna entre as moléculas do complemento, contudo C3b demonstrou correlação negativa com IL-1Ra e IL-6. As quimiocinas e citocinas possuem correlações positivas entre si. Enquanto LLA-B OB SP apresenta quantitativo menor de interações entre as moléculas do complemento, com correlações positivas entre C3 com CXCL8 e TNF- α . As citocinas reguladoras não apresentaram correlações com os outros mediadores nem entre si. Ao observar as correlações em MO, foi observado que os pacientes apresentaram correlações positivas entre as moléculas do complemento. O grupo LLA-B QR, apresentou correlações positivas entre quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, enquanto citocinas reguladoras demonstraram correlações negativas com IL-1 β e TNF- α . No grupo LLA-B OB foi observado poucas correlações positivas entre quimiocinas e citocinas.

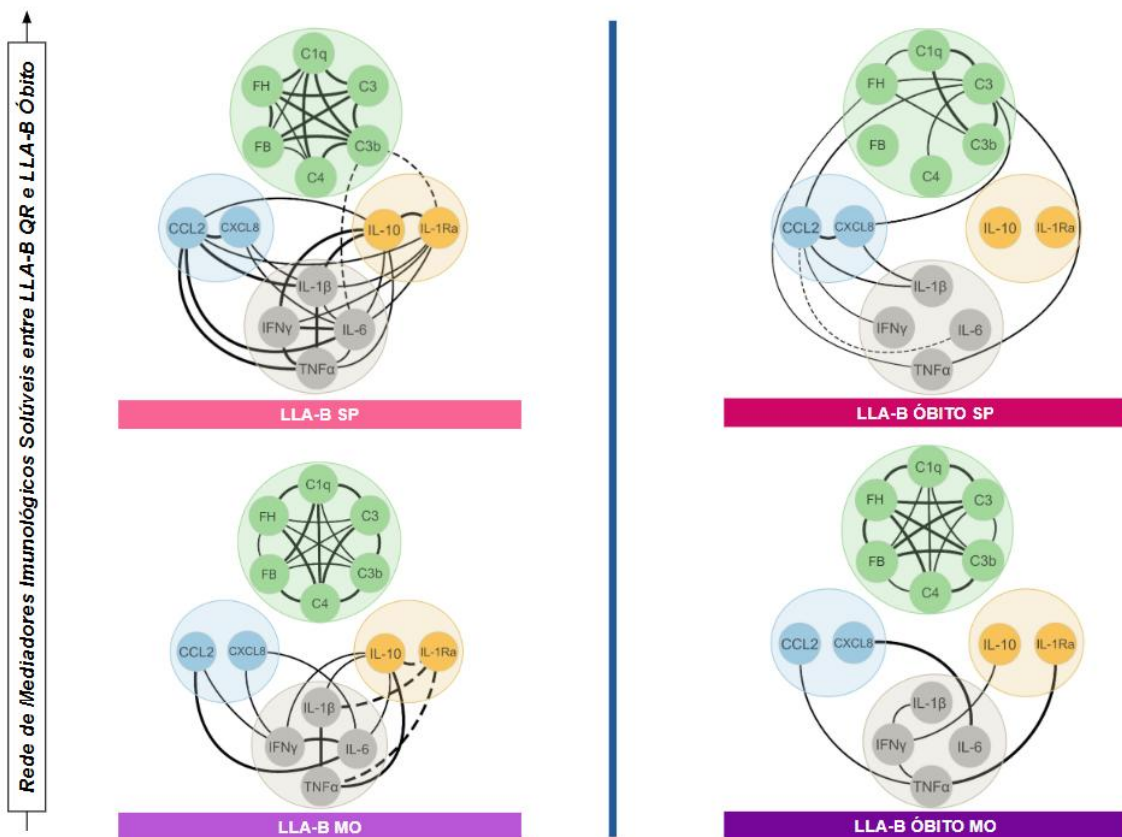


Figura 12. Rede biológica de moléculas do sistema complemento e mediadores imunológicos no compartimento periférico e medular no momento do diagnóstico. Os mediadores imunológicos do grupo LLA-B foram medidos em D0, D15, D35 e D84, em SP (■) e MO (■). (●) Moléculas do SC – C1q, C3, C3b/iC3b, C4, Fator H e Fator B; (●) Quimiocinas – CCL2 e CXCL8; (●) Citocinas pró-inflamatórias - IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ ; (●) Citocinas regulatórias – IL-1Ra e IL-10. QR, quimioterapia de remissão; SP, sangue periférico; MO, medula óssea.

5.7. Assinatura ascendente de mediadores imunológicos entre pacientes com LLA-B

A assinatura ascendente de biomarcadores e o diagrama de Venn foram realizados para identificar as moléculas discriminantes entre os grupos LLA-B QR e LLA-B OB (**Figura 13**). Na assinatura ascendente, foi observado que os biomarcadores de menor relevância relativa para diferenciação entre os grupos foram IL-1Ra, IL-1 β , IL-10 e IFN- γ , enquanto mediadores imunológicos como TNF- α , IL-6, CXCL-8, CCL-2 e proteína C4 apresentaram relevância intermediária na curva. Os biomarcadores de maior impacto foram pertencentes ao SC – Fator B, C1q, Fator H, C3 e C3b. O diagrama de Venn demonstrou seis biomarcadores (C4, IL-6, C3b, TNF- α , C3, CCL-2) presentes em ambos os grupos, três biomarcadores (Fator B, C1q e Fator H) foram exclusivos de LLA-B QR, enquanto quatro biomarcadores (IL-10, IL-1Ra, CXCL-8, IL-1 β) foram exclusivos de LLA-B OB.

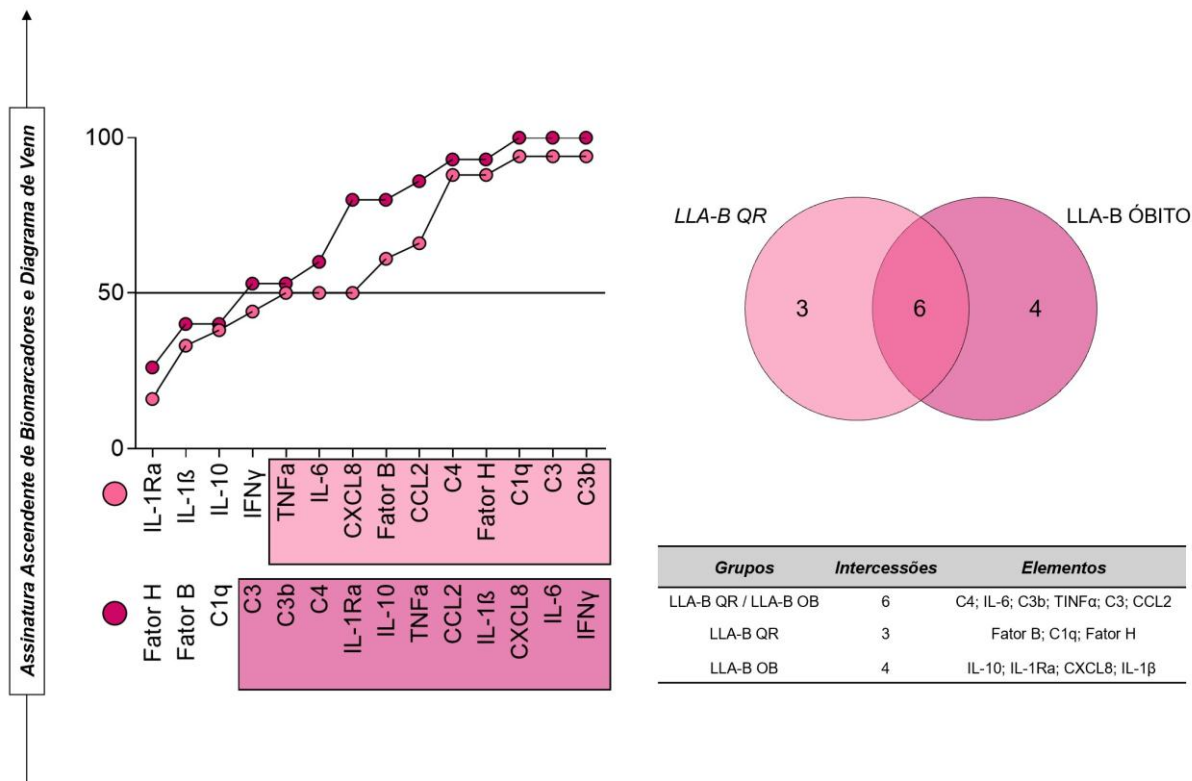


Figura 13. Assinatura ascendente de biomarcadores e análise de interseção entre pacientes pediátricos com LLA-B. Os mediadores imunológicos do grupo LLA-B QR (■) e OB (■) foram medidos em D0, em SP. QR, quimioterapia de remissão; OB, óbitos.

6. DISCUSSÃO

A LLA-B é a neoplasia hematológica pediátrica mais comum na infância e adolescência (101). Embora a LLA possa ocorrer em qualquer idade, representa cerca de 25% dos casos com incidência maior entre crianças de 2 a 5 anos de idade (102). Em nosso estudo, pacientes recém-diagnosticados com LLA-B eram crianças com faixa etária entre 1 a <5 anos, predominante no sexo masculino, similar ao encontrado em outros estudos (103). Em relação aos pacientes com LLA-B que vieram a óbito, foi observado maior prevalência no sexo feminino, apesar de estudos epidemiológicos indicarem que a maior mortalidade por leucemia estão presentes em crianças do sexo masculino em todas as regiões brasileiras ao longo dos anos (104).

O diagnóstico e classificação dos pacientes do estudo foi confirmado através das características imunofenóticas dos linfoblastos que todos apresentaram a LLA-B do tipo comum, CALLA positivo (CD10⁺) e $\geq 20\%$ de linfoblastos na medula óssea, contribuindo na confirmação de neoplasia (105,106). Devido a infiltração e insuficiência medular, pacientes com LLA apresentam febre, fadiga e hematomas excessivos que foram observados nos pacientes pediátricos com a apresentação dos seguintes quadros: leucocitose, neutropenia, anemia (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito baixos) e trombocitopenia, caracterizando a usual tríade da leucemia, que são observadas no hemograma dos pacientes com LLA-B.

Estudos indicam que aproximadamente 5% dos pacientes recém-diagnosticados com LLA apresentam infiltração do SNC (107). Em concordância, 11% LLA-B QR e 20% LLA-B OB apresentaram infiltração no SNC no momento do diagnóstico, que pode estar associado ao desenvolvimento a resistência ao tratamento e uma possível recidiva da doença. Evidências sugerem que células leucêmicas migram para o SNC através de um processo ativo no momento do diagnóstico, com presença de moléculas imunológicas, tais como C2, C4a e fator I, que além dos mecanismos imunes, pode participar do desenvolvimento e ser um possível biomarcador de infiltração do SNC na LLA (108). Ao decorrer da terapia, os pacientes pediátricos com QR concluída apresentaram DRM⁺ ao D15. Diante disso, a detecção de DRM distinguiu os pacientes que necessitam de nova intensificação devido à alta correlação com o risco de recidiva precoce (109).

Além disso, na avaliação física dos pacientes com LLA-B, observou que pacientes que completaram a quimioterapia apresentaram hepatomegalia e hepatoesplenomegalia no momento do diagnóstico, assim como os pacientes que vieram a óbito. Evidências demonstram que pacientes com LLA apresentam o aumento do fígado, baço e gânglios linfáticos maior em

comparação com a LMA, devido a infiltração de linfoblastos no fígado, que pode demonstrar resultados anormais no exame bioquímico acompanhados com hepatoesplenomegalia (110,111). Apesar da presença de hepatoesplenomegalia, quanto aos parâmetros hepáticos, não foram observadas nenhuma alteração enzimática. Entretanto, evidências indicam que lesões hepáticas devido a infiltração de blastos leucêmicos em pacientes com LLA podem ocasionar valores anormais de transaminases hepáticas (AST e/ou ALT) e uma hiperbilirrubinemia conjugada.

A medição de DHL sérica pode ser utilizada como um marcador prognóstico confiável da LLA pediátrica, estudos indicam uma diminuição de DHL ao longo dos tempos de terapia de indução a remissão, juntamente com a diminuição da contagem total de leucócitos, aumento da contagem de plaquetas e diminuição de células blásticas periféricas e medulares no final da terapia (112). Em nosso estudo, os pacientes pediátricos que foram a óbito e QR concluída apresentaram aumento de DHL no momento do diagnóstico e PCR positiva. Ou seja, níveis elevados de PCR podem ser observados como um potencial biomarcador de neutropenia febril, contribuindo para o manejo clínico dos pacientes (113,114). Os parâmetros eletrolíticos dos pacientes com LLA-B demonstraram um aumento de ferritina, indicando inflamação associada a quimiorresistência (115).

A respeito da caracterização do perfil imunológico de pacientes com LLA-B ao longo da terapia de indução, destaca-se o papel das moléculas do SC e suas interações com quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e reguladoras no compartimento periférico e medular. Sendo assim, o estudo demonstra alterações significativas nas concentrações desses mediadores imunológicos em SP e MO, além de sugerir diferenças marcantes entre os pacientes com LLA-B que concluíram a quimioterapia (boa resposta) e àqueles pacientes que vieram a óbito (má resposta). Em nossos dados, foi observado o aumento de C1q em SP e MO no grupo LLA-B QR sendo particularmente relevante ao considerar suas funções para além da via clássica. C1q é responsável por induzir fagocitose, modular a produção de citocinas e regular a angiogênese, sendo funções essenciais na homeostase do microambiente medular e na contenção da expansão tumoral através da ligação de C1q a corpos apoptóticos que promovem a depuração de forma imunossilenciosa (116–118). O aumento da concentração em D15, pode sugerir o papel de C1q na modulação da resposta inflamatória de monócitos e células dendríticas (119).

Em paralelo, o Fator H, um regulador negativo da via alternativa, demonstrou-se aumentado em ambos os compartimentos investigado. Esse aumento pode representar um mecanismo de controle para evitar a ativação exacerbada do complemento, impedindo danos

colaterais, ao mesmo tempo limita a excessiva inflamação na MO (120). Além disso, estudos sugerem que a superexpressão de Fator H pode proteger células tumorais hematológicas da ativação do complemento (73).

Ao observar o perfil do SC no grupo LLA-B OB, nota-se diminuição dos níveis de moléculas de SC ao passo que há um aumento nas concentrações de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, a sobrevivência de células leucêmicas e comprometimento a resposta à terapia pode ser devido a inflamação persistente e desorganizada pelo desequilíbrio imune (121). Estudos sugerem que CXCL8, em particular, pode ser associado à manutenção de nichos protetores para as células tumorais e resistência à quimioterapia (122).

Durante a terapia de indução à remissão, a diminuição significativa da maioria dos componentes do SC em ambos os compartimentos estudados pode indicar uma possível redução da atividade inflamatória com a resposta terapêutica (123). Contudo, durante a fase citotóxica da quimioterapia, foi observado o aumento de C1q em D15 na MO, enquanto na fase de consolidação (D84), o aumento de mediadores do complemento pode ser indicativo de uma reativação do SC ou de sua manutenção. Enquanto a diminuição da concentração de C3 e C3b no SP pode indicar consumo ou uma possível regulação negativa pelo CRP Fator H (124).

O comportamento de quimiocinas CCL2 e CXCL8 ao longo da terapia em ambos os compartimentos pode indicar a flutuação da sinalização inflamatório. Enquanto concentrações estavam elevadas em D0 e D35 (carga tumoral maior), e posterior diminuição, reflete a resposta ao tratamento. Em contrapartida, esses mediadores permanecem aumentados no grupo LLA-B OB, sugerindo uma falha na resolução inflamatória (125). Além disso, a análise de citocinas pró-inflamatórias revelou padrões semelhantes, no qual o aumento pode refletir um papel na sobrevivência tumoral e resistência terapêutica. Apesar disso, a queda em D84 sugere um reequilíbrio do microambiente (126).

No grupo LLA-B QR, as concentrações basais de citocinas reguladoras indicam ausência de resposta inflamatória desregulada. Logo, o aumento de IL1-Ra e IL-10 podem representar um microambiente restaurador, favorável à manutenção da remissão (127). As redes biológicas integrativas demonstraram um compartimento funcional diferenciado, visto que houve aumento progressivo de correlações entre SC e citocinas reguladoras ao longo do tratamento, destacando as correlações negativas entre SC e mediadores inflamatórios no final da consolidação. No grupo LLA-B OB, as redes permaneceram semelhantes, mas com correlações inflamatórias, ausência do papel das reguladoras e fraca participação do SC.

Por fim, a assinatura ascendente de biomarcadores identificou os mediadores do complemento Fator B, C1q, Fator H, C3 e C3b como moléculas com maior impacto na diferenciação entre os pacientes do estudo (QR concluída e OB). Além disso, através do diagrama de *Venn*, é possível destacar a exclusividade de alta produção das moléculas IL-10, IL-1Ra, CXCL8 e IL-1 β no grupo LLA-B OB, reforçando a hipótese de que o complemento representa um eixo imunológico funcional a resposta terapêutica.

Logo, os dados obtidos podem reforçar a importância do SC como potencial marcador prognóstico e alvo terapêutico na LLA-B. Portanto, o perfil de ativação precoce, coordenada e regulada do complemento pode estar associado a uma resposta mais eficiente e a uma menor ativação inflamatória, como observado no grupo LLA-B QR. Enquanto a ausência desse padrão pode sugerir um microambiente permissivo à persistência tumoral, como observado no grupo LLA-B OB.

7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Entre as limitações do estudo, destaca-se o número reduzido de amostras em subgrupos clínicos, o que pode ter limitado variações significativas e redução do erro entre os grupos. Além disso, não houve monitoramento dos mediadores em relação a recaída da LLA-B. Apesar dos achados, não foi possível realizar análises mais robustas com a adição de mais proteínas do SC. Entre as perspectivas do estudo tem-se de utilizar esses achados como base para a realização de uma pesquisa sobre a imunidade inata, com destaque para o papel do sistema complemento no microambiente tumoral, realizando um acompanhamento na fase de manutenção e recaída.

8. CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo indicam que as moléculas do SC, especialmente C1q, C3, C3b, Fator H e Fator B, estão associados a uma resposta imunológica que busca a homeostase em pacientes com LLA-B QR concluída, tanto no sangue periférico quanto no compartimento medular. A modulação dinâmica dessas moléculas ao longo do tratamento, em conjunto com a presença de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras, reforça a relevância do equilíbrio entre a inflamação e regulação imunológica em relação a resposta terapêutica. Além disso, o estudo permitiu identificar biomarcadores imunológicos solúveis no grupo LLA-B QR (C1q, C3, C3b, Fator B e Fator H) como preditores positivos e para o grupo LLA-B OB, as citocinas IL-10, IL-1Ra, CXCL8 e IL-1 β . Portanto, os resultados obtidos sugerem que o perfil imunológico pode contribuir para estratificação de risco e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para os pacientes pediátricos com LLA-B através das observações dos biomarcadores imunológicos do complemento.

9. REFERÊNCIAS

1. WL C, D B, DJ M, E R, M R, S D, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr [Internet]. 2003 [cited 2021 Jul 31];102–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633779/>
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017 76 [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2021 Jul 31];7(6):e577–e577. Available from: <https://www.nature.com/articles/bcj201753>
3. Roumenina LT, Daugan M V., Petitprez F, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Context-dependent roles of complement in cancer. Nat Rev Cancer. 2019;19(12):698–715.
4. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. Front Immunol [Internet]. 2015;6(JUN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082779/>
5. Markiewski MM, Lambris JD. Is complement good or bad for cancer patients? A new perspective on an old dilemma. Trends Immunol [Internet]. 2009 Jun;30(6):286. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082779/>
6. VM H. Complement and its receptors: new insights into human disease. Annu Rev Immunol [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 31];32:433–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24499275/>
7. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part II: Role in immunity. Front Immunol [Internet]. 2015;6(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074922/>
8. Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Pio R. Complement anaphylatoxins C3a and C5a: Emerging roles in cancer progression and treatment. Semin Cell Dev Biol. 2017;85:153–63.
9. Pio R, Corrales L, Lambris JD. The Role of Complement in Tumor Growth. Adv Exp Med Biol. 2014;772:229–62.
10. Globocan. Leukaemia. 2020 [cited 2024 Jan 16]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
11. INCA IN de CJAG da S. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from:

- <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
12. INCA IN de CJAG da S. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. PLoS One [Internet]. 2019 Aug 1;14(8):e0221518. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221518>
 13. INCA IN de CJAG da S. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. J Bras Patol e Med Lab [Internet]. 2004 Apr;40(2):91–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/jbpml/a/hqbmPwpLN5tLzxRX3kdnSpg/?lang=pt>
 14. INCA IN de CJAG da S. Relatório Mundial do Câncer: Pesquisa do Câncer para Prevenção do Câncer (PDF) – IARC E-Bookshop [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://shop.iarc.fr/products/world-cancer-report-cancer-research-for-cancer-prevention-pdf>
 15. INCA IN de CJAG da S. Leucemia — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
 16. Juliusson G, Hough R. Leukemia. Prog tumor Res [Internet]. 2016;43:87–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595359/>
 17. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer [Internet]. 2006 Nov 1;107(9):2099–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17019734/>
 18. Magalhães-Gama F, Alves-Hanna FS, Araújo ND, Barros MS, Silva FS, Catão CLS, et al. The Yin-Yang of myeloid cells in the leukemic microenvironment: Immunological role and clinical implications. Front Immunol. 2022 Dec 1;13:1071188.
 19. Silva FS, Barros-Lima A, Souza-Barros M, Crespo-Neto JA, Santos VGR, Pereira DS, et al. A dual-role for IL-10: From leukemogenesis to the tumor progression in acute lymphoblastic leukemia. Cytokine. 2023 Nov 1;171:156371.
 20. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: introduction. Semin Hematol [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Jan 16];46(1):1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100362/>
 21. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Aug 1;23(4):655–74.

22. Guenova M, Fuchs O, Transfusion B, Hamid GA, Schuurhuis GJ. LEUKEMIA Edited by Margarita Guenova and Gueorgui Balatzenko. 2013;(May). Available from: <https://books.google.com/books/about/Leukemia.html?hl=pt-BR&id=DnafDwAAQBAJ>
23. de Souza Reis R, de Camargo B, de Oliveira Santos M, de Oliveira JM, Azevedo Silva F, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):58–64.
24. Chang JS, Zhou M, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. Profound deficit of IL10 at birth in children who develop childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2011 Aug;20(8):1736–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653647/>
25. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2015 Oct;13(10):1240–79.
26. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M -T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* [Internet]. 1976 [cited 2024 Jan 17];33(4):451–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/188440/>
27. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jan 17];36(7):1720–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732829/>
28. Board PPTE. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Inf Summ [Internet]. 2023 Oct 12 [cited 2024 Jan 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
29. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 1054 [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2024 Jan 27];21(3):1054. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/1054/htm>
30. McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization

- classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Feb 1;29(1):2–11.
31. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual Abrale-Tudo sobre a LLA. [cited 2024 Jan 20]; Available from: www.abrale.org.br
 32. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* [Internet]. 2018 Jan 1;60(1):4–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143423/>
 33. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. *ALL Brazilian Group. Leukemia*. 1993 Aug;7 Suppl 2:S142-5.
 34. Silva RAM. Terapia de indução da leucemia linfóide aguda : fatores de risco e incidência de infecções da corrente sanguínea. 2019;
 35. Rocha JMC, Xavier SG, Souza ME de L, Murao M, de Oliveira BM. Comparison between flow cytometry and standard PCR in the evaluation of MRD in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the GBTLI LLA - 2009 protocol. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2024 Jan 20];36(5):287–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287348/>
 36. BRANDALISE, SR; PINHEIRO, VR; LEE M. Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda da Criança e do Adolescente GBTLI LLA-2009. *ALL Brazilian Group Leuk*. 2009;121–350.
 37. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Jul 1;41(19):3499–511. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01760>
 38. Logan AC. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: How low is low enough? *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 20];35(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36517126/>
 39. Pierce E, Mautner B, Mort J, Blewett A, Morris A, Keng M, et al. MRD in ALL: Optimization and Innovations. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited

- 2024 Jan 20];17(4):69–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35616771/>
40. Karantanou C, Godavarthy PS, Krause DS. Targeting the bone marrow microenvironment in acute leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018 Nov 2;59(11):2535–45. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2018.1434886>
 41. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014 Jan;505(7483):327–34.
 42. Anthony BA, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. *Trends Immunol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Jan 20];35(1):32–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210164/>
 43. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nat* 2003 4256960 [Internet]. 2003 Oct 23 [cited 2024 Feb 22];425(6960):841–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature02040>
 44. Yao JC, Link DC. Concise Review: The Malignant Hematopoietic Stem Cell Niche. *Stem Cells* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jan 21];35(1):3–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/stem.2487>
 45. Colmone A, Amorim M, Pontier AL, Wang S, Jablonski E, Sipkins DA. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells. *Science* (80-). 2008 Dec 19;322(5909):1861–5.
 46. Magalhães-Gama F, Kerr MWA, De Araújo ND, Ibiapina HNS, Neves JCF, Hanna FSA, et al. Imbalance of Chemokines and Cytokines in the Bone Marrow Microenvironment of Children with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Oncol* [Internet]. 2021;2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34335758/>
 47. Utiyama SR da R, Reason IT de M, Kotze LM da S. The complement system in diseases: genetic and pathogeny [Internet]. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2004 [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/ymRVJCGWVrJ3Dm5Mw8YbfVp/#>
 48. Nonaka M. Evolution of the complement system. *Subcell Biochem* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 22];80:31–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798006/>

49. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Apr 5 [cited 2024 Jan 22];344(14):1058–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287977/>
50. Luo S, Wang M, Wang H, Hu D, Zipfel PF, Hu Y. How Does Complement Affect Hematological Malignancies: From Basic Mechanisms to Clinical Application. *Front Immunol*. 2020 Oct 29;0:2755.
51. Lachmann P. Complement before molecular biology. *Mol Immunol*. 2006 Feb 1;43(6):496–508.
52. Wolstenholme GEW, Knight J, editors. Ciba Foundation Symposium - Complement. 1965 Jan [cited 2024 Feb 15]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470719381>
53. Nonaka M, Kimura A. Genomic view of the evolution of the complement system. *Immunogenetics* [Internet]. 2006 Sep 9;58(9):701–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00251-006-0142-1>
54. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis [Internet]. Vol. 11, *Nature Immunology*. Nature Publishing Group; 2010. p. 785–97. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.1923>
55. Singh P, Kemper C. Complement, complosome, and complotype: A perspective. *Eur J Immunol* [Internet]. 2023 Dec 1;53(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37120820/>
56. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol*. 2017;18(12):1288–98.
57. Lenkiewicz A, Bujko K, Brzezniakiewicz-Janus K, Xu B, Ratajczak MZ. The Complement Cascade as a Mediator of Human Malignant Hematopoietic Cell Trafficking. *Front Immunol*. 2019;0(JUN):1292.
58. Arbore G, Kemper C, Kolev M. Intracellular complement - the complosome - in immune cell regulation. *Mol Immunol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jan 23];89:2–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601357/>
59. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The complement system and innate immunity. 2001; Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
60. Sullivan KE. The yin and the yang of early classical pathway complement disorders. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2024 Jan 23];209(2):151–60. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cei/uxac056>
 61. Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Jul 31];127(3):780–9. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI90962>.
 62. Michelis R, Tadmor T, Barhoum M, Shehadeh M, Shvidel L, Aviv A, et al. A C5a-Immunoglobulin complex in chronic lymphocytic leukemia patients is associated with decreased complement activity. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Aug 5];14(1):e0209024. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209024>
 63. Garred P, Genster N, Pilely K, Bayarri-Olmos R, Rosbjerg A, Ma YJ, et al. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];274(1):74–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782323/>
 64. Dobó J, Pál G, Cervenak L, Gál P. The emerging roles of mannose-binding lectin-associated serine proteases (MASPs) in the lectin pathway of complement and beyond. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];274(1):98–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782318/>
 65. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clin Lab Med*. 2019 Dec 1;39(4):579–90.
 66. Nilsson B, Nilsson Ekdahl K. The tick-over theory revisited: Is C3 a contact-activated protein? *Immunobiology*. 2012 Nov 1;217(11):1106–10.
 67. Reca R, Mastellos D, Majka M, Marquez L, Ratajczak J, Franchini S, et al. Functional receptor for C3a anaphylatoxin is expressed by normal hematopoietic stem/progenitor cells, and C3a enhances their homing-related responses to SDF-1. *Blood* [Internet]. 2003 May 15;101(10):3784–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511407/>
 68. MM M, JD L. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jul 31];171(3):715–

27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640961/>
69. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009 910 [Internet]. 2009 Sep 4 [cited 2021 Oct 5];9(10):729–40. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2620>
70. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, Ager RR, Reis ES, Köhl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease [Internet]. Vol. 46, *Molecular Immunology*. Mol Immunol; 2009 [cited 2021 Feb 21]. p. 2753–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477527/>
71. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Jan 23];632:71–9. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-78952-1_6
72. Wang SY, Weiner G. Complement and cellular cytotoxicity in antibody therapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Jan 24];8(6):759–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18476787/>
73. Ajona D, Hsu Y-F, Corrales L, Montuenga LM, Pio R. Down-Regulation of Human Complement Factor H Sensitizes Non-Small Cell Lung Cancer Cells to Complement Attack and Reduces In Vivo Tumor Growth. *J Immunol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2024 Jan 24];178(9):5991–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5991>
74. Donin N, Jurianz K, Ziporen L, Schultz S, Kirschfink M, Fishelson Z. Complement resistance of human carcinoma cells depends on membrane regulatory proteins, protein kinases and sialic acid. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2024 Aug 6];131(2):254–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12562385/>
75. Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Mantovani A, Lambris JD. Complement in cancer: Untangling an intricate relationship [Internet]. Vol. 18, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 5–18. Available from: [/pmc/articles/PMC5816344/](https://pmc/articles/PMC5816344/)
76. Pio R, Ajona D, Lambris JD. Complement inhibition in cancer therapy [Internet]. Vol. 25, *Seminars in Immunology*. Semin Immunol; 2013 [cited 2021 Feb 23]. p. 54–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706991/>
77. Zhang R, Liu Q, Li T, Liao Q, Zhao Y. Role of the complement system in the tumor

- microenvironment. *Cancer Cell Int* 2019 191 [Internet]. 2019 Nov 15;19(1):1–12. Available from: <https://cancerci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-019-1027-3>
78. Khan MA, Assiri AM, Broering DC. Complement and macrophage crosstalk during process of angiogenesis in tumor progression [Internet]. Vol. 22, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2021 Feb 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198107/>
 79. Sayegh ET, Bloch O, Parsa AT. Complement anaphylatoxins as immune regulators in cancer. *Cancer Med*. 2014;3(4):747–58.
 80. Nunez-Cruz S, Gimotty PA, Guerra MW, Connolly DC, Wu YQ, DeAngelis RA, et al. Genetic and Pharmacologic Inhibition of Complement Impairs Endothelial Cell Function and Ablates Ovarian Cancer Neovascularization. *Neoplasia*. 2012 Nov 1;14(11):994-IN1.
 81. Corrales L, Ajona D, Rafail S, Lasarte JJ, Riezu-Boj JI, Lambris JD, et al. Anaphylatoxin C5a Creates a Favorable Microenvironment for Lung Cancer Progression. *J Immunol* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 Feb 8];189(9):4674–83. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/189/9/4674><http://www.jimmunol.org/content/189/9/4674.full#ref-list-1>
 82. De Visser KE, Korets L V., Coussens LM. Early Neoplastic Progression Is Complement Independent. *Neoplasia* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jan 24];6(6):768. Available from: [/pmc/articles/PMC1531681/](https://pmc/articles/PMC1531681/)
 83. Bossi F, Tripodo C, Rizzi L, Bulla R, Agostinis C, Guarnotta C, et al. C1q as a unique player in angiogenesis with therapeutic implication in wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 Mar 18 [cited 2024 Jan 24];111(11):4209–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24591625/>
 84. Lengliné E. C1q helps AML to disseminate and resist. *Blood* [Internet]. 2023 Feb 16;141(7):691–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795452/>
 85. MINH D -Q, MÓD ECA, FÜST G, HOLLÁN SR. Serial complement measurements in patients with leukaemia. *Clin Lab Haematol*. 1983;5(1):23–34.
 86. Nazari S, Ebrahimi M, Gorji FA, Abadi A, Fahimzad A. Association between serum

- levels of MASP-2 and neutropenic febrile attacks in children with leukemia. *Arch Iran Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jan 25];15(10):625–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020538/>
87. Fische UP, Zehnder A, Hirt A, Nigglib FK, Simonc A, Ohsahind H, et al. Mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 in children with cancer. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2011;141(APRIL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528466/>
 88. Dander E, Fallati A, Gulić T, Pagni F, Gaspari S, Silvestri D, et al. Monocyte-macrophage polarization and recruitment pathways in the tumour microenvironment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Jun 1;193(6):1157–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713428/>
 89. Ward PA. Functions of C5a receptors. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2009 Apr;87(4):375–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189071/>
 90. Abdelbaset-Ismail A, Borkowska-Rzeszotek S, Kubis E, Bujko K, Brzeźniakiewicz-Janus K, Bolkun L, et al. Activation of the complement cascade enhances motility of leukemic cells by downregulating expression of HO-1. *Leukemia* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Feb 23];31(2):446–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451975/>
 91. Kalwinsky D, Urmson J, Stitzel A, Spitzer R. Activation of the alternative pathway of complement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Lab Clin Med* [Internet]. 1976 [cited 2024 Jan 26];88 (5):745–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068203/>
 92. Taylor RP, Lindorfer MA, Cook EM, Beurskens FJ, Schuurman J, Parren PWHI, et al. Hexamerization-enhanced CD20 antibody mediates complement-dependent cytotoxicity in serum genetically deficient in C9. *Clin Immunol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Jan 26];181:24–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578024/>
 93. Vlaicu SI, Tatomir A, Rus V, Rus H. Role of C5b-9 and RGC-32 in Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156630/>
 94. Sadallah S, Lach E, Schwarz S, Gratwohl A, Spertini O, Schifferli JA. Soluble

- complement receptor 1 is increased in patients with leukemia and after administration of granulocyte colony-stimulating factor. *J Leukoc Biol* [Internet]. 1999;65(1):94–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886251/>
95. Hörl S, Bánki Z, Huber G, Ejaz A, Windisch D, Muellauer B, et al. Reduction of complement factor H binding to CLL cells improves the induction of rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity. *Leukemia* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 26];27(11):2200–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760402/>
 96. Hörl S, Banki Z, Huber G, Ejaz A, Müllauer B, Willenbacher E, et al. Complement factor H-derived short consensus repeat 18-20 enhanced complement-dependent cytotoxicity of ofatumumab on chronic lymphocytic leukemia cells. *Haematologica* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Jan 26];98(12):1939–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850806/>
 97. Okroj M, Eriksson I, Österborg A, Blom AM. Killing of CLL and NHL cells by rituximab and ofatumumab under limited availability of complement. *Med Oncol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Jan 26];30(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24198205/>
 98. Jia Y, Qi Y, Wang Y, Ma X, Xu Y, Wang J, et al. Overexpression of CD59 inhibits apoptosis of T-acute lymphoblastic leukemia via AKT/Notch1 signaling pathway. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2024 Jan 26];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30636930/>
 99. Loeff FC, van Egmond HME, Nijmeijer BA, Falkenburg JHF, Halkes CJ, Jedema I. Complement-dependent cytotoxicity induced by therapeutic antibodies in B-cell acute lymphoblastic leukemia is dictated by target antigen expression levels and augmented by loss of membrane-bound complement inhibitors. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017;58(9):2185–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2017.1281411>
 100. Golay J, Lazzari M, Facchinetti V, Bernasconi S, Borleri G, Barbui T, et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. *Blood* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2024 Jan 26];98(12):3383–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11719378/>
 101. Lopes P, Silva C, Souto T, Borges G, Santos P, Cárdenas H, et al. LEUCEMIA

- LINFOBLÁSTICA AGUDA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM ESTUDO DE CASO. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Apr 22];46:S388–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137924009878>
102. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 Apr 22];40(2):91–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/hqbmPwpLN5tLzxRX3kdnSpg/>
 103. Vieira A, Vieira AF, Neves B, Tonelli SR. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA LINFOIDE NAS REGIÕES DO BRASIL. *UNILUS Ensino e Pesqui* [Internet]. 2018 Mar 31 [cited 2025 Apr 22];14(37):130–43. Available from: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/933>
 104. Velame KT, Antunes JLF. Mortalidade por câncer na infância e adolescência: análises de tendência e distribuição espacial nas 133 regiões intermediárias brasileiras agrupadas por macrorregiões. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2024 Jan 26 [cited 2025 Apr 29];27:e240003. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/9zdf5JmjB786QBgFXXWD8HJ/?lang=pt>
 105. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Apr 29];18(1):81–112. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/1/article-p81.xml>
 106. Consolini R, Legitimo A, Rondelli R, Guglielmi C, Barisone E, Lippi A, et al. Clinical relevance of CD10 expression in childhood ALL. The Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Haematologica* [Internet]. 1998 Nov [cited 2025 Apr 29];83(11):967–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9864914/>
 107. Guo L, Ren H, Zeng H, Gong Y, Ma X. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: a pilot study. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019 May 17 [cited 2025 Apr 29];12:3859–68. Available from: <https://www.dovepress.com/proteomic-analysis-of-cerebrospinal-fluid-in-pediatric-acute-lymphobla-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
 108. Wu SY, Short NJ, Nasr L, Dabaja BS, Fang PQ. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1



- [cited 2025 Apr 29];23(12):1829–44. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-022-01032-5>
109. Juárez-Avendaño G, Méndez-Ramírez N, Luna-Silva NC, Gómez-Almaguer D, Pelayo R, Balandrán JC, et al. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 29];78(3):159–70. Available from:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462021000300159&lng=es&nrm=iso&tlng=en
 110. Shahab F, Raziq F. Clinical Presentations of Acute Leukemia. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 29];472–6. Available from: <https://jcpsp.pk/archive/2014/Jul2014/06.pdf>
 111. Murakami J, Shimizu Y. Hepatic Manifestations in Hematological Disorders. *Int J Hepatol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 29];2013:484903. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3626309/>
 112. Hafiz G, Mannan MA. Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* [Internet]. 2007 [cited 2025 Apr 29];33(3):88–91. Available from:
<https://www.banglajol.info/index.php/BMRCB/article/view/1139>
 113. Nahar A, Jamal CY, Refat R, Chowdhury T, Akter S, Karim A, et al. Procalcitonin versus C-Reactive Protein as a Biomarker for Prediction of Bacterial Infection in Children with Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Mymensingh Med J* [Internet]. 2023 Jan [cited 2025 Apr 29];32(1):76–82. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594305/>
 114. Jiang L, Zhang X, Chen Y, Huo X, Deng S, Yang X, et al. Alteration of serum 25(OH) Vitamin D, Vitamin D binding protein, and C-reactive protein levels in acute leukemia patients. *Clin Lab* [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 29];64(9):1553–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274014/>
 115. Bertoli S, Paubelle E, Bérard E, Saland E, Thomas X, Tavitian S, et al. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Apr 29];102(2):131–42. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325535/>

116. Lu J, Wu X, Teh BK. The regulatory roles of C1q. *Immunobiology* [Internet]. 2007 Jun 26 [cited 2025 Aug 14];212(4–5):245–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298506001434?via%3Dihub>
117. Bulla R, Tripodo C, Rami D, Ling GS, Agostinis C, Guarnotta C, et al. C1q acts in the tumour microenvironment as a cancer-promoting factor independently of complement activation. *Nat Commun* 2016 71 [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Aug 14];7(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms10346>
118. Nayak A, Ferluga J, Tsolaki AG, Kishore U. The non-classical functions of the classical complement pathway recognition subcomponent C1q. *Immunol Lett* [Internet]. 2010 Jul 8 [cited 2025 Aug 14];131(2):139–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247810001173?via%3Dihub>
119. Fraser DA, Laust AK, Nelson EL, Tenner AJ. C1q Differentially Modulates Phagocytosis and Cytokine Responses during Ingestion of Apoptotic Cells by Human Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. *J Immunol* [Internet]. 2009 Nov 15 [cited 2025 Aug 14];183(10):6175–85. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0902232>
120. Freda CT, Yin W, Ghebrehiwet B, Rubenstein DA. Complement component C1q initiates extrinsic coagulation via the receptor for the globular head of C1q in adventitial fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Aug 14];11(1):e769. Available from: </doi/pdf/10.1002/iid3.769>
121. De Vasconcellos jáira ferreira, Laranjeira ABA, Zanchin NIT, Otubo R, Vaz TH, Cardoso AA, et al. Increased CCL2 and IL-8 in the bone marrow microenvironment in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2025 Aug 14];56(4):568–77. Available from: </doi/pdf/10.1002/pbc.22941>
122. Mangogna A, Agostinis C, Bonazza D, Belmonte B, Zacchi P, Zito G, et al. Is the Complement Protein C1q a Pro- or Anti-tumorigenic Factor? Bioinformatics analysis involving human carcinomas. *Front Immunol* [Internet]. 2019 May 3 [cited 2025 Aug 14];10(MAY):442010. Available from: www.frontiersin.org
123. Appledorn DM, McBride A, Seregin S, Scott JM, Schuldt N, Kiang A, et al. Complex interactions with several arms of the complement system dictate innate and humoral

- immunity to adenoviral vectors. *Gene Ther* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2025 Aug 14];15(24):1606–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/gt2008114>
124. Ferreira VP, Pangburn MK, Cortés C. Complement control protein factor H: The good, the bad, and the inadequate. *Mol Immunol* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2025 Aug 14];47(13):2187–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589010001665?via%3Dihub>
 125. Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* [Internet]. 2002 Nov 20 [cited 2025 Aug 14];102(3):220–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12397639/>
 126. Wang HQ, Jia L, Li YT, Farren T, Agrawal SG, Liu FT. Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Aug 14];234(8):13994–4006. Available from: [/doi/pdf/10.1002/jcp.28086](https://doi.org/10.1002/jcp.28086)
 127. Zhang K, Li X, Huang R, Chen C, Hu W. IL-10 as an Indicator for Predicting Clinical Progression in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Clin Lab* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 14];67(10/2021). Available from: <http://www.clin-lab-publications.com/article/3905>

10. ANEXOS

10.1. Anexo I. Parecer de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação HEMOAM.

 <div style="display: inline-block; text-align: center; vertical-align: middle;"> FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO </div> 																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: Biomarcadores celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Novas abordagens aplicadas ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica</p> <p>Pesquisador: Allyson Guimarães da Costa</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 1</p> <p>CAAE: 51257921.2.0000.0009</p> <p>Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM</p> <p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p> <p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 4.982.395</p> <p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Trata-se de um estudo observacional, do tipo longitudinal, retrospectivo e prospectivo para avaliação dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com LLA, durante a terapia de indução da remissão e terapia de consolidação da remissão dos protocolos de tratamento. As amostras serão coletadas na Fundação HEMOAM, durante os procedimentos de rotina dos pacientes. As coletas ocorrerão em 4 momentos da quimioterapia de remissão, referidos como: diagnóstico (D0), dia 15 da terapia de indução da remissão (D15), final da terapia de indução da remissão (D35) e no dia 84 da terapia de consolidação da remissão (D84) dos protocolos de tratamento, sendo coletados 2 mL de MO e 3mL de SP em tubos com sistema a vácuo, contendo anticoagulante EDTA (Ethylenediaminetetraacetic) pela Equipe Médica da Fundação HEMOAM. Serão incluídas no estudo 158 amostras de DNA e plasma de pacientes com LLA criopreservadas e 203 amostras de DNA e plasma de doadores de sangue. A identificação de biomarcadores imunológicos como instrumento preditivo de prognóstico e resposta terapêutica fornecerá meios para identificar os pacientes que apresentarão uma boa resposta à quimioterapia ou a ausência dela, indicando neste último caso, a necessidade de intervenções terapêuticas alternativas ou mais assertivas de maneira antecipada, diminuindo a duração da exposição a terapias ineficazes e potencialmente tóxicas, o que proporcionará melhores resultados e maior qualidade de vida aos pacientes.</p>																
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Chapada</td> <td colspan="3">CEP: 69.050-002</td> </tr> <tr> <td>UF: AM</td> <td>Município: MANAUS</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (92)3655-0114</td> <td>Fax: (92)3655-0112</td> <td colspan="2">E-mail: cep@hemoam.am.gov.br</td> </tr> </table>	Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)				Bairro: Chapada	CEP: 69.050-002			UF: AM	Município: MANAUS			Telefone: (92)3655-0114	Fax: (92)3655-0112	E-mail: cep@hemoam.am.gov.br	
Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)																
Bairro: Chapada	CEP: 69.050-002															
UF: AM	Município: MANAUS															
Telefone: (92)3655-0114	Fax: (92)3655-0112	E-mail: cep@hemoam.am.gov.br														

FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.982.395

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o papel dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda de novo em tratamento como possíveis biomarcadores de prognóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Existem riscos próprios do aspirado de medula óssea e da coleta de sangue, tais como hematomas, equimoses (manchas amareladas) no local da punção, que fazem parte dos riscos da rotina.

Benefícios: Com relação aos benefícios, está a contribuição para o conhecimento dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica dos pacientes, de modo a possibilitar o estabelecimento de novas abordagens aplicadas ao diagnóstico, prognóstico e terapêutica, que proporcionará melhores resultados no tratamento para novos pacientes com LLA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica podendo gerar grande contribuição para o acompanhamento do tratamento das leucemias agudas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão adequados conforme a legislação vigente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificadas questões éticas que impeçam o início do estudo. Sendo assim, não há pendências e inadequações a serem apontadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto é executável e importante para estudar o papel dos componentes celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda de novo em tratamento como possíveis biomarcadores de prognóstico... O projeto é viável do ponto de vista ético e esta de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Diante do exposto, esse CEP julga o projeto APROVADO. Salvo melhor juízo é o parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
 Bairro: Chapada CEP: 69.050-002
 UF: AM Município: MANAUS
 Telefone: (92)3655-0114 Fax: (92)3655-0112 E-mail: cep@hemoad.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.982.965

Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 1814155.pdf	30/08/2021 09:34:31		Aceito
Outros	Outros_Parecer_CEP_Amostras_Retrospectivas.pdf	30/08/2021 09:32:31	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Termo_De_Compromisso_Para_Utilizacao_de_Dados_E_Prontuarios.pdf	30/08/2021 09:29:44	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Garantia_de_Retorno_e_Benefícios aos Participante.pdf	30/08/2021 09:28:43	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Garantia_de_ressarcimento aos participantes.pdf	30/08/2021 09:28:12	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Declaracao_de_Sigilo_e_Patentes.pdf	30/08/2021 09:27:26	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Declaracao_de_Compromisso do Pesquisador.pdf	30/08/2021 09:26:56	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Outros	Outros_Carta_de_Anuencia_Amostras LLA LabHLA.pdf	30/08/2021 09:26:37	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_HEMOAM.pdf	30/08/2021 09:25:54	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LLA_Responsaveis.pdf	30/08/2021 09:24:13	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LLA_Paciente.pdf	30/08/2021 09:24:06	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_LLA_13_a_17anos.pdf	30/08/2021 09:23:55	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_LLA_06_a_12_anos.pdf	30/08/2021 09:23:46	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Brochura_do_Investigador_Biomarcadores.pdf	30/08/2021 09:14:33	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	30/08/2021 09:13:48	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores.pdf	30/08/2021 09:12:40	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Instituicao_e_Infraestrutura_HEMOAM.pdf	30/08/2021 09:05:20	Alyson Guimarães da Costa	Aceito
Declaração de	Declaracao_de_Instituicao_e_Infraestr	30/08/2021	Alyson Guimarães	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4367, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)

Bairro: Chapada

CEP: 69.050-002

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-0114

Fax: (92)3655-0112

E-mail: cep@hemom.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.982.395

Instituição e Infraestrutura	utura_coparticipante_FIOCRUZ_Minas.pdf	09:05:04	da Costa	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	30/08/2021 08:57:08	Allyson Guimarães da Costa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/08/2021 08:56:55	Allyson Guimarães da Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 17 de Setembro de 2021

Assinado por:
SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4307, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

10.2. Anexo II. Produção Bibliográfica

Durante a vigência do mestrado, em paralelo com as atividades desse estudo, foram realizadas colaborações em outros projetos do Grupo de Pesquisa, obtendo como produto 4 resumos no 7º Congresso Pan-Amazônico de Oncologia, 2 resumos no *Host Pathogen Interaction Meeting III*, 1 resumo no *XLVII Congress of the Brazilian Society of Immunology* e 1 resumo na Jornada Científica e 31ª Reunião Anual de Iniciação Científica – Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, 1 resumo no 1º Encontro da Regional Sudeste da Sociedade Brasileira de Imunologia - IMUNE-SE, 6 resumos no 5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia, 1 resumo como coautora no VI Jornada Científica, 33ª Reunião Anual de Iniciação Científica e 20ª Reunião do Programa de Vocação Científica.

Certificados de resumos expandidos submetidos no 7º Congresso Pan-Amazônico de Oncologia.





Certificados de resumos expandidos submetidos no 7º Congresso Pan-Amazônico de Oncologia.





**7º CONGRESSO
PAN-AMAZÔNICO
DE ONCOLOGIA**

23 a 25 NOV 2023
HOTEL INTERCITY
MANAUS - AM

PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO, EDUCAÇÃO
E GESTÃO ONCOLÓGICA: UMA QUESTÃO CULTURAL

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho CO.05, **“Principais características de amostras insatisfatórias para imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico e exames de monitoramento de neoplasias hematológicas na Fundação HEMOAM”**, de autoria de Ghedini JGS, Magalhães-Gama F, Freitas IC, Moraes JS, Costa AG, Araújo ND, foi apresentado como COMUNICAÇÃO ORAL no **7º Congresso Pan-Amazônico de Oncologia**, realizado de 23 a 25 de novembro de 2023 no Hotel Intercity, Manaus, AM.

Dr. Gerson Antônio
dos Santos Mourão
Diretor Presidente - FCECON

Dra. Kátia Luz Torres Silva
Diretora de Ensino e Pesquisa - FCECON
Presidente do Congresso

2023

Certificado de resumos no Host pathogen Interaction Meeting III, Fiocruz – RJ.

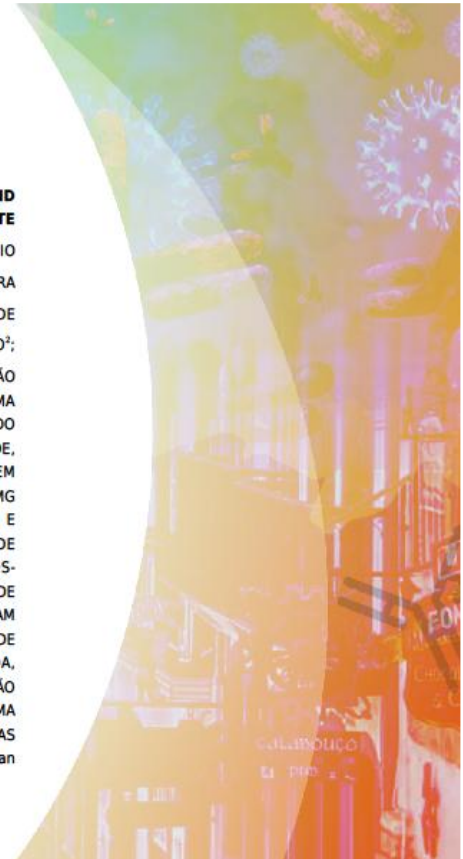
<h1 style="margin: 0;">Instituto Oswaldo Cruz</h1>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> IOC <small>Instituto Oswaldo Cruz</small> </div> <div>  <small>Instituto de Saúde ROCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</small> </div> </div>		
<h2 style="margin: 0;">CERTIFICADO</h2>			
<p>Certificamos que Júlia dos Santos Moraes expôs na modalidade e-poster o trabalho intitulado “AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CÉLULAS DA IMUNIDADE INATA EM PACIENTES COM MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA” no <i>Host pathogen Interaction Meeting III</i>, realizado no período de 23 a 26 de outubro de 2023, na Fiocruz – Rio de Janeiro - RJ</p>			
 Leonardo Nimrichter <small>UFRJ</small>	 Allan Jefferson Guimaraes <small>UFF</small>	 Rafaela Vieira Bruno <small>IOC/Fiocruz</small>	 Patricia Cuervo <small>IOC/Fiocruz</small>
<p><i>Comissão organizadora do Rio de Janeiro</i></p>			
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> IOC Ciência para a saúde da população brasileira </div>			

<h1 style="margin: 0;">Instituto Oswaldo Cruz</h1>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> IOC <small>Instituto Oswaldo Cruz</small> </div> <div>  <small>Instituto de Saúde ROCRUZ Fundação Oswaldo Cruz</small> </div> </div>		
<h2 style="margin: 0;">CERTIFICADO</h2>			
<p>Certificamos que Julia Goes de Souza Ghedini expôs na modalidade e-poster o trabalho intitulado “AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CÉLULAS DA IMUNIDADE ADAPTATIVA EM PACIENTES COM MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA” no <i>Host pathogen Interaction Meeting III</i>, realizado no período de 23 a 26 de outubro de 2023, na Fiocruz – Rio de Janeiro - RJ</p>			
 Leonardo Nimrichter <small>UFRJ</small>	 Allan Jefferson Guimaraes <small>UFF</small>	 Rafaela Vieira Bruno <small>IOC/Fiocruz</small>	 Patricia Cuervo <small>IOC/Fiocruz</small>
<p><i>Comissão organizadora do Rio de Janeiro</i></p>			
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> IOC Ciência para a saúde da população brasileira </div>			

Certificado de resumo apresentado no XLVII Annual Meeting of the Brazilian Society of Immunology.



We hereby certify that the abstract entitled **"PERFORMANCE OF IMMUNOLOGICAL CELLS AND MOLECULES AS POTENTIAL BIOMARKERS OF THERAPEUTIC RESPONSE IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA"** by authors * CLAUDIO LUCAS DOS SANTOS CATÃO¹; FÁBIO MAGALHÃES-GAMA²; MARIA DO PERPETUO SOCORRO SAMPAIO CARVALHO³; JULIANA COSTA FERREIRA NEVES⁴; FLAVIO SOUZA DA SILVA⁵; JÚLIA DOS SANTOS MORAES⁵; ESTELA YASMIN COELHO DE OLIVEIRA³; NILBERTO DIAS DE ARAÚJO³; ADRIANA MALHEIRO⁵; OLINDO ASSIS MARTINS-FILHO²; ANDRÉA TEIXEIRA CARVALHO²; ALLYSON GUIMARÃES DA COSTA⁶. 1. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA, UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA, UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS MANAUS - AM - BRASIL; 2. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO RENÉ RACHOU - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO RENÉ RACHOU - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BELO HORIZONTE - MG - BRASIL; 3. DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA, FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS, DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA, FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS MANAUS - AM - BRASIL; 4. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL, UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL, UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS MANAUS - AM - BRASIL; 5. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS MANAUS - AM - BRASIL; 6. . PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS (UFAM), . PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS (UFAM) MANAUS - AM - BRASIL. * was presented during the XLVII Annual Meeting of the Brazilian Society of Immunology, held in Fortaleza (CE), from October 19th to 20th, 2023.



Certificado de apresentação oral a Jornada Científica e 31ª Reunião Anual de Iniciação Científica, organizado pelo Instituto René Rachou - Fiocruz Minas.

Verifique o código de autenticidade 4331688.238445.402247.5.6687882610070462087 em <https://www.even3.com.br/tdocumentos>

20 ANOS
da Pós-graduação
no IRR

Certificamos que **Fábio Magalhães da Gama** apresentou na modalidade **Apresentação Oral** o trabalho intitulado **"DESENVOLVIMENTO DE PAINEL DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS COMO INSTRUMENTO PREDITIVO DE PROGNÓSTICO E RESPOSTA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA DE REMISSÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B"** de autoria de Fábio Magalhães da Gama, Marina Malheiros Araújo Silvestrini, FLAVIO SOUZA DA SILVA, Mateus De Souza Barros, Júlia dos Santos Moraes, Izabela Cabral De Freitas, Fabíola Silva Alves Hanna, JULIANA COSTA FERREIRA NEVES, Nilberto Dias de Araújo, Andrea Monteiro Tarragô, Adriana Melheiro, Olindo Assis Martins-Filho, Allyson Guimarães da Costa e Andréa Teixeira de Carvalho, na Jornada Científica e 31ª Reunião Anual de Iniciação Científica, organizado pelo Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, Belo Horizonte, 07 de junho de 2023, ocorrido de 29 de maio a 2 de junho de 2023.


Rita de Cássia Moreira de Souza
Vice-diretora de Ensino, Informação e Comunicação


Roberto Sena Rocha
Diretor

RECONHECIDO POR: 

APOIADO POR: 


Certificado de apresentação oral ao 1º Encontro da Regional Sudeste da Sociedade Brasileira de Imunologia - Imune-SE


CERTIFICADO

Imune-SE
1º Encontro da Regional Sudeste da Sociedade Brasileira de Imunologia
Belo Horizonte - 07 a 09 de agosto de 2024










Certificamos que o trabalho intitulado **“Estabelecimento de painel de biomarcadores imunológicos como instrumento preditivo de prognóstico e resposta clínica à quimioterapia de remissão em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células B”** dos autores Fábio Magalhães-Gama, Izabela de Freitas, Júlia Moraes, Flavio da Silva, Mateus Barros, Claudio Catão, Juliana Neves, Fabíola Alves-Hanna, Nilberto de Araújo, Ismael Costa-Rocha, Ana Carolina Azevedo, Andréa Tarragô, Adriana Malheiro, Olindo Martins-Filho, Allyson da Costa, Andréa Teixeira-Carvalho, foi oralmente apresentado por **Fábio Magalhães-Gama** durante o 1º Encontro da Regional Sudeste da Sociedade Brasileira de Imunologia - Imune-SE, que ocorreu de 07 a 09 de agosto de 2024.

Belo Horizonte, 09 de agosto de 2024


Tiago Wilson Patriarca Mineo
Coordenador da Regional Sudeste da SBI


Lis Ribeiro do Valle Antonelli
Vice-coordenadora da Regional Sudeste da SBI

Apoio

Certificados de autoria e coautorias de apresentação no 5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia



5° PAN **AMAZONICO**
UMA APROPRIAÇÃO MULTIDISCIPLINAR
SOBRE A HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA





CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Julia Goes de Souza Ghedini

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus, com a apresentação do trabalho científico intitulado **"THE IMPACT OF GENETIC ALTERATIONS ON THE THERAPEUTIC RESPONSE OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA"**, dos autores **"Júlia dos Santos Moraes; Julia Goes de Souza Ghedini; Letícia Paes Araújo Carvalho; Kamille Beltrão Seixas; Izabela Cabral de Freitas; Flavio Souza da Silva; Isabelle Vasconcelos de Sousa; Fabíola Silva Alves-Hanna; Fábio Magalhães-Gama; Allyson Guimarães da Costa"** contribuindo para a difusão do conhecimento e o fortalecimento da pesquisa na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.



MANAUS, 19 DE JUNHO 2025

ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ
Coordenadora do Evento
Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)

Organização:




Diamante:
















Ouro:


Apoio:






Prata:


Bronze:




CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Kamille Beltrão Seixas

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus, com a apresentação do trabalho científico intitulado **"EXPLORING THE PROFILE OF REGULATORY CYTOKINES IN PEDIATRIC PATIENTS WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA UNDERGOING REMISSION CHEMOTHERAPY"**, dos autores **"Kamille Beltrão Seixas; Júlia dos Santos Moraes; Izabela Cabral de Freitas; Flavio Souza da Silva; Ismael Artur da Costa-Rocha; Olindo Assis Martins-Filho; Andréa Teixeira-Carvalho; Juliana Costa Ferreira Neves; Allyson Guimarães da Costa; Fábio Magalhães-Gama"** contribuindo para a difusão do conhecimento e o fortalecimento da pesquisa na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.

MANAUS, 19 DE JUNHO 2025



ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ

Coordenadora do Evento

Fundação Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)



CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Flavio Souza da Silva

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus, com a apresentação do trabalho científico intitulado **"EXTRACELLULAR VESICLES AS MEDIATORS OF PROGRESSION AND IMMUNOMODULATION IN LEUKEMIAS"**, dos autores **"Flavio Souza da Silva; Fábio Magalhães-Gama; Juliana Costa Ferreira Neves; Júlia dos Santos Moraes; Bruno Wanghan de Andrade; Izabela Cabral de Freitas; Julia Goes de Souza Ghedini; Náiahy dos Santos Galindo; Andréa Teixeira-Carvalho; Allyson Guimarães Costa"** contribuindo para a difusão do conhecimento e o fortalecimento da pesquisa na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.

MANAUS, 19 DE JUNHO 2025



ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ

Coordenadora do Evento

Fundação Hospital de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)





CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Fábio Magalhães-Gama

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus, com a apresentação do trabalho científico intitulado **"CLINICAL RELEVANCE OF EXTRACELLULAR VESICLES AS LIQUID BIOPSY-BASED BIOMARKERS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW"**, dos autores **"Fábio Magalhães-Gama; Marina Malheiros Araújo Silvestrini; Luiza Marques Paschoal Barbosa; Júlia dos Santos Moraes; Flavio Souza da Silva; Juliana Costa Ferreira Neves; Ana Claudia Torrecilhas; Olindo Assis Martins-Filho; Allyson Guimarães da Costa; Andréa Teixeira-Carvalho"** contribuindo para a difusão do conhecimento e o fortalecimento da pesquisa na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.

MANAUS, 19 DE JUNHO 2025

ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ

Coordenadora do Evento

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)



Diamante:



Ouro:



Prata:



Bronze:



CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Julia Goes de Souza Ghedini

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus, com a apresentação do trabalho científico intitulado **"PROFILE OF CELL GROWTH FACTORS IN BONE MARROW ASPIRATES FROM PEDIATRIC PATIENTS WITH B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA UNDERGOING REMISSION CHEMOTHERAPY"**, dos autores **"Julia Goes de Souza Ghedini; Júlia dos Santos Moraes; Izabela Cabral de Freitas; Cláudio Lucas dos Santos Catão; Juliana Costa Ferreira Neves; Andréa Teixeira-Carvalho; Olindo Assis Martins-Filho; Fábio Magalhães-Gama; Allyson Guimarães da Costa; Nilberto Dias de Araújo"** contribuindo para a difusão do conhecimento e o fortalecimento da pesquisa na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.

MANAUS, 19 DE JUNHO 2025

ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ

Coordenadora do Evento

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)



Diamante:



Ouro:



Prata:



Bronze:





CERTIFICADO

CERTIFICAMOS QUE

Náíady dos Santos Galindo

Participou do **5º Congresso Pan Amazônico de Hematologia e Hemoterapia**, realizado nos dias **18, 19 e 20 de junho de 2025**, na cidade de Manaus - AM, com carga horária de 20 horas. O evento contribuiu de forma significativa para o fortalecimento do conhecimento e a troca de experiências na área de Hematologia e Hemoterapia na região amazônica.

MANAUS, 20 DE JUNHO 2025

ANDRÉA MONTEIRO TARRAGÔ

Coordenadora do Evento

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM)



Certificado de coautoria de apresentação VI Jornada Científica, 33ª Reunião Anual de Iniciação Científica e 20ª Reunião do Programa de Vocação Científica

Verifique o código de autenticidade 45915641.239445.5502318.5.84586052140088921538 em <https://www.even3.com.br/documentos>




CERTIFICADO APRESENTAÇÃO

Certificamos que a submissão intitulada **DESENVOLVIMENTO DE PAINEL DE BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS COMO INSTRUMENTO PREDITIVO DE PROGNÓSTICO E RESPOSTA CLÍNICA À QUIMIOTERAPIA DE REMISSÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B** foi apresentada por **Fábio Magalhães da Gama**, tendo os autores Fábio Magalhães da Gama, Ismael Artur da Costa Rocha, Marina Malheiros Araujo Silvestrini, Luiza Marques Paschoal Barbosa, Izabela Cabral De Freitas, Júlia dos Santos Moraes, FLAVIO SOUZA DA SILVA, Claudio Lucas dos Santos Catão, Nilberto Dias de Araújo, Fabíola Silva Alves Hanna, JULIANA COSTA FERREIRA NEVES, Gabriel da Rocha Fernandes, Andrea Monteiro Tarragô, Adriana Melheiro, Olindo Assis Martins-Filho, Allyson Guimarães da Costa e Andréa Teixeira de Carvalho, nas Modalidade(s) **Apresentação Oral**, durante a **Jornada Científica, 33ª Reunião Anual de Iniciação Científica e 20ª Reunião do Programa de Vocação Científica**, organizado pelo Instituto René Rachou, FioCruz Minas, ocorrido entre 27 a 30 de maio de 2025.


Rita de Cássia Moreira de Souza
Vice-diretora de Ensino, Informação e Comunicação


Roberto Sena Rocha
Diretor

REALIZAÇÃO:



APOIO:

