



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Juliana dos Santos Oliveira

**Leucemias agudas pediátricas: Painel prognóstico e perfil epidemiológico
em um hospital de Maceió, AL**

Maceió
2022

JULIANA DOS SANTOS OLIVEIRA

Leucemias agudas pediátricas: Painel prognóstico e perfil epidemiológico em um hospital de Maceió, AL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, Fisiopatologia e terapêutica em Ciências Médicas

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carolinne de Sales Marques

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Maceió
2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

O481 Oliveira, Juliana dos Santos.
Leucemias agudas pediátricas : painel prognóstico e perfil epidemiológico em um hospital de Maceió, AL / Juliana dos Santos Oliveira. – 2022.
119 f. : il.

Orientadora: Carolinne de Sales Marques.
Co-orientador: Carlos Alberto de Carvalho Fraga.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2022.
Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 71-88.
Apêndices: f. 89-111.
Anexos: f. 112-119.

1. Neoplasias. 2. Leucemia mieloide. 3. Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras. 4. Biologia computacional. 5. Genética. I. Título.


CDU: 616.155.392

Folha de Aprovação

Juliana dos Santos Oliveira

Leucemias agudas pediátricas: Painel prognóstico e perfil epidemiológico em um hospital de
Maceió, AL

Dissertação submetida ao corpo docente do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade Federal de Alagoas
e aprovada em 14/12/2022.


Documento assinado digitalmente
 CAROLINNE DE SALES MARQUES
Data: 15/12/2022 11:39:49-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Carolinne de Sales Marques

UFAL/ FAMED

Orientadora


Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 ALINE CAVALCANTI DE QUEIROZ
Data: 17/12/2022 08:42:01-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Aline Cavalcanti de Queiroz

UFAL/FAMED


Examinadora interna

Documento assinado digitalmente
 AMANDA KARINE BARROS FERREIRA RODRIGUES
Data: 19/12/2022 11:12:38-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues

UFAL/FAMED

Examinadora interna

Documento assinado digitalmente
 ANA CAROLINA DO NASCIMENTO CALLES F.
Data: 20/12/2022 10:08:51-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Profa. Dra. Ana Carolina do Nascimento Calles

UNIT

Examinadora externa

Dedico este trabalho aos meus pais, Izabel e Cosme, pois foram os meus primeiros e mais importantes professores. Os ensinamentos e os valores passados são a essência do meu ser. Amo vocês incondicionalmente.

À minha irmã, Isabelle, que me encoraja a ser hoje, melhor do que ontem.

À minha Tita, *in memoriam*, que foi minha segunda mãe e meu primeiro contato com o mundo da oncologia.

Aos meus familiares, que aceitaram minha ausência, e vibraram com cada conquista alcançada.

Aos pacientes e seus familiares, pelo carinho, confiança e ensinamento.

Aos meus amigos, minha segunda família.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus. Sem Ele, nada é possível.

Aos meus professores orientadores, Carolinne e Carlos. Pois, nessa jornada desafiante, de busca de conhecimentos e respostas, permitiram que cada pensamento fosse concretizado, que o melhor caminho fosse trilhado, e que o novo fosse bem assimilado.

Aos colegas de pesquisa, Genilda e Rodger, pois tornaram a bioinformática mais encantadora, e o aprendizado mais fácil de ser alcançado. Obrigada por tantos momentos de ensino.

Ao Hospital Veredas, pelas portas abertas.

Ao PPGCM, pelo ensino ofertado.

Por fim, aos pacientes e seus familiares! Obrigada por permitir a realização desse projeto. A sabedoria e os valores que adquiri com vocês têm um valor imensurável.

“Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem
ela tampouco a sociedade muda”

Paulo Freire

RESUMO

A LLA e LMA, neoplasias do sistema hematopoiético, são malignidades hematológicas que acometem o público adulto e pediátrico, com grande comprometimento neste último. Analisar as mutações envolvidas no surgimento destes cânceres e conhecer o perfil epidemiológico das crianças com leucemia possibilita maior entendimento sobre resistência medicamentosa, complicações oriundas do tratamento, recidivas e remissões, resultando em melhor prognóstico. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi criar um painel prognóstico e um perfil sociodemográfico das leucemias agudas. Trata-se de um estudo em 3 etapas (bioinformática, revisão de literatura e analítico observacional). Previamente, construiu-se uma patente objetivando a identificação dos genes relacionados ao prognóstico, no que diz respeito à sobrevida e à recidiva da LMA. Os genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM foram identificados no grupo de pacientes pediátricos tanto para gravidade da doença, quanto para a associação negativa na sobrevida da LMA. Em seguida, realizou-se uma revisão de literatura relacionando os genes supracitados com diversas neoplasias malignas. Quanto ao perfil epidemiológico e sociodemográfico, a amostra foi composta por 27 pacientes, com idade média de 7,93 anos (desvio padrão de $\pm 4,10$ anos), sendo 15 crianças (55,55%) do sexo masculino. O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 46 dias - sendo o menor e maior tempo respectivamente: 7 e 180 dias. Quanto ao tipo de leucemia, 22 (81,5%) pacientes apresentaram o diagnóstico de LLA, sendo mais prevalente a do tipo B, acometendo 20 (90,9%) crianças. Apenas 1 (3,7%) apresentava infiltração em SNC, segundo análise de prontuário. A recaída medular foi confirmada em 4 (14,8%) pacientes, sendo que 3 (75%) destes evoluíram para óbito. Quando analisada a amostra, 7 (25,9%) crianças faleceram, no período da coleta de dados. Conclui-se que os genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM estão relacionados com o prognóstico da LMA e alguns tipos de câncer. A LLA do tipo B foi o câncer de maior prevalência, no perfil epidemiológico, sendo o sexo masculino mais acometido. O conhecimento da expressão gênica permite apresentar prognósticos, resultando em possíveis melhorias na tomada de decisões terapêuticas, no que se refere ao tratamento das leucemias pediátricas.

Palavras-chave: Neoplasia; Leucemia mieloide aguda; Leucemia linfóide aguda; Bioinformática; Genética.

SUMMARY

ALL and AML, neoplasms of the hematopoietic system, are hematological malignancies that affect the adult and pediatric public, with great impairment in the latter. Analyzing the mutations involved in the emergence of these cancers and knowing the epidemiological profile of children with leukemia allows for a greater understanding of drug resistance, complications arising from treatment, relapses and remissions, resulting in a better prognosis. Thus, the objective of this work was to create a prognostic panel and a sociodemographic profile of acute leukemias. This is a study in 3 stages (bioinformatics, literature review and observational analysis). Previously, a patent was constructed with the aim of identifying genes related to prognosis, with regard to survival and recurrence of AML. The S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C and PAM genes were identified in the group of pediatric patients for both disease severity and negative association with AML survival. Then, a literature review was carried out relating the aforementioned genes with various malignant neoplasms. As for the epidemiological and sociodemographic profile, the sample consisted of 27 patients, with a mean age of 7.93 years (standard deviation of ± 4.10 years), 15 of whom were male (55.55%). The average time between the first symptoms and the diagnosis was 46 days - the shortest and longest time being respectively: 7 and 180 days. As for the type of leukemia, 22 (81.5%) patients were diagnosed with ALL, with type B being more prevalent, affecting 20 (90.9%) children. Only 1 (3.7%) had CNS infiltration, according to medical records. Spinal cord relapse was confirmed in 4 (14.8%) patients, and 3 (75%) of these evolved to death. When analyzing the sample, 7 (25.9%) children died during the data collection period. It is concluded that the genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C and PAM are related to the prognosis of AML and some types of cancer. Type B ALL was the most prevalent cancer in the epidemiological profile, with males being more affected. Knowledge of gene expression makes it possible to present prognoses, resulting in possible improvements in therapeutic decision-making with regard to the treatment of pediatric leukemias.

Keywords: Neoplasm; Acute myeloid leukemia; Acute Lymphoblastic Leukemia; Computational Biology; Genetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Número global de câncer em 2020 | 14 |
| Figura 2 - Esquematização das leucemias agudas..... | 15 |
| Figura 3 - Microscopia Medula óssea saudável | 16 |
| Figura 4 - Microscopia LLA | 17 |
| Figura 5 - Microscopia LMA | 17 |
| Figura 6 – Mucosite oral severa | 18 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Alguns quimioterápicos envolvidos no tratamento da leucemia | 17 |
| Tabela 2 - Remissão da LMA | 19 |
| Tabela 3 - Características sociodemográficas das crianças com leucemia | 63 |
| Tabela 4 - Sintomas e diagnóstico | 64 |
| Tabela 5 - Classificação das leucemias | 65 |
| Tabela 6 - Internação e complicações | 66 |
| Tabela 7 - Dados das crianças com recidiva | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| APTN | Astroprincina |
| ATRA | Ácido Trans-retinóico |
| AVDs | Atividades de vida diária |
| BFM | <i>Berlim-Frankfurt-Munique</i> |
| BIRC5 | Gene do inibidor <i>baculoviral</i> da repetição de apoptose 5 |
| cDNA | Ácido Desoxirribonucleico complementar |
| CEACAM3 | Molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 3 |
| COVID | <i>Corona Virus Disease</i> |
| DAVID | <i>Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery</i> |
| DCNTs | Doenças crônicas não transmissíveis |
| DDX43 | Polipeptídeo DEAD - box 43 |
| DRM | Doença Residual Mínima |
| EAP | Edema Agudo Pulmonar |
| ETK | Tirosina quinase epitelial e endotelial |
| FAB | Franco-Americano-Britânica |
| GDEs | Genes Diferencialmente Expressos |
| HPGD | Gene 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| INC | Instituto Nacional do Câncer |
| KEGG | Enciclopédia de Genes e Genomas de Quioto |
| LH | Linfoma de Hodgkin |
| LLA B | Leucemia Linfoide Aguda do tipo B |
| LLA T | Leucemia Linfoide Aguda do tipo T |
| LLC | Leucemia linfoide crônica |
| LMA | Leucemia Mieloide Aguda |
| MAGE | Gene do antígeno associado ao melanoma |
| MELTF | Melanotransferrina |
| MMII | Membros Inferiores |
| NF | Neutropenia febril |

| | |
|------------------|---|
| NOPHO | <i>Nordic Society of Pediatric Hematology And Oncology</i> |
| PCR | Parada cardiorrespiratória |
| PRECOG | <i>Prediction of clinical outcomes from genomics</i> |
| RARRES2 | Receptor de ácido retinóico 2 |
| RC | Remissão completa |
| RNA _m | Ácido Ribonucleico mensageiro |
| RNA-seq | Sequenciamento do Ácido Ribonucleico |
| SAGE | Gene do antígeno sarcoma |
| scRNA-seq | Sequenciamento de Ácido Ribonucleico de célula única |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| <i>STEAP1</i> | Antígenos Epiteliais <i>Transmembranares</i> da Próstata |
| TALE | Termo de Assentimento Livre e Esclarecido |
| TARGET | <i>Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments</i> |
| TCGA | <i>The Cancer Genome Atlas</i> |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TIMER | <i>Survival module of the Tumor Immune Estimation Resource</i> |
| TMO | Transplante de Medula Óssea |
| UFAL | Universidade Federal de Alagoas |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1 INTRODUÇÃO | 09 |
| 2 OBJETIVOS | 12 |
| 2.1 Objetivo Geral | 12 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 12 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA | 13 |
| 3.1 Epidemiologia do câncer | 13 |
| 3.2 Principais tipos de câncer em crianças..... | 13 |
| 3.3 Leucemias agudas..... | 15 |
| 3.4 Diagnóstico e tratamento das leucemias | 16 |
| 3.5 Mutações genéticas e prognóstico terapêutico | 19 |
| 3.6 Fatores de risco | 27 |
| 3.7 Bioinformática | 27 |
| 3.8 Sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) | 28 |
| 4 METODOLOGIA | 29 |
| 4.1 Delineamento | 29 |
| 4.2 Métodos | 29 |
| 4.2.1 Bioinformática | 29 |
| 4.2.2 Revisão de literatura | 30 |
| 4.2.3 Estudo observacional | 31 |
| 4.3 Análise estatística | 31 |
| 5 PRODUTOS | 32 |
| 5.1 Patente: Painel Genético..... | 33 |
| 5.2 Conhecendo os genes envolvidos no prognóstico da LMA: Revisão de literatura | 54 |
| 5.3 Perfil epidemiológico e sociodemográfico de crianças com leucemia..... | 61 |
| 6 CONCLUSÕES | 69 |
| PROJETOS FUTUROS | 70 |
| REFERÊNCIAS | 71 |
| APÊNDICES | 89 |
| ANEXO | 112 |

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) são um grande problema de saúde pública em nível mundial. Dentre tais, o câncer ganha visibilidade, consequência dos elevados casos e da alta mortalidade - esta última em queda em nível global, exceto para pâncreas em ambos os sexos, e pulmão para o sexo feminino. Assim sendo, as neoplasias malignas repercutem na qualidade de vida do paciente e de seus familiares, além de apresentarem onerosidade aos cofres públicos (SANTUCCI et al., 2020; TORRE et al., 2015).

Tais gastos levaram o governo federal, em 2018, a empregar, aproximadamente, R\$ 3,5 bilhões de reais em procedimentos hospitalares e ambulatoriais no SUS em pacientes oncológicos. Dados mais alarmantes apontam que, se ao longo dos anos, o aumento de casos se mantiver na mesma velocidade, em 2040 o governo federal gastará R\$ 7,84 bilhões de reais no tratamento destas neoplasias (SILVA, 2022; PEREIRA et al., 2020).

Embora a maior incidência ocorra em países desenvolvidos, a maior taxa de mortalidade ocorre naqueles em desenvolvimento, provável reflexo da qualidade de prevenção, diagnóstico e tratamento. Dessa forma, o desenvolvimento da nação possibilita incremento no surgimento de casos, contudo, não garante valores semelhantes de mortalidade daqueles apresentados nos países desenvolvidos - possível resultado das limitações de recursos -, sendo necessária a criação de políticas atuantes em tais aspectos, uma vez que a maior parte dos casos está associada a causas preveníveis (LORTET-TIEULENT et al., 2020).

O câncer refere-se a um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células anormais, levando à formação tumoral, com perda do mecanismo de apoptose e grande capacidade de invasão tecidual. O crescimento de tecidos com elevada disseminação e agressividade compromete o funcionamento de órgãos e sistemas, podendo levar o paciente ao óbito. Contudo, a junção de diagnóstico precoce e terapêutica adequada permite uma maior sobrevida e chances de cura (MILLER et al., 2019).

Quanto aos tratamentos disponíveis, destacam-se: quimioterapia, cirurgia, radioterapia e transplante de medula óssea (TMO). Estes podem ser usados combinados entre si ou isolados e, dados os seus efeitos adversos, apresentam forte associação com intensos sofrimentos e sintomas, comprometendo as dimensões biopsicossociais do paciente (SILVA, 2019).

A quimioterapia, assim como os demais tratamentos rotineiramente utilizados, permite a cura. Contudo, há chances de recidivas e elevadas taxas de mortalidade (TABATA et al., 2021). São inúmeros os protocolos quimioterápicos, sendo suas indicações dadas segundo a análise imunofenotípica e citogenética. Tais medicações atuam de forma não seletiva, induzindo a degeneração, inclusive, de tecidos saudáveis, podendo causar, por exemplo, anormalidades musculoesqueléticas e cardíacas. Esta última, uma das complicações mais significativas, é responsável por considerável morbimortalidade (HAJJAR et al., 2020).

A redução da função cardíaca pode ser de origem primária, devido ao dano direto às células miocárdicas, ou secundária, devido alteração na inervação ou no meio hormonal (LIANG; HE; HU, 2022). A gravidade depende do tipo de terapia e do tempo necessário para o tratamento, sendo seu mecanismo pouco esclarecido, com característica multifatorial como estresse oxidativo, apoptose e inflamação (KHAIRNAR; KULKARNI; SINGH, 2022).

Tais sequelas representam a terceira causa mais frequente de mortalidade nas crianças sobreviventes (BENNATI et al., 2022) e várias drogas podem levar ao comprometimento cardiovascular, como por exemplo: hipertensão arterial, tromboembolismo, infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias, insuficiência cardíaca (IC) e embolia pulmonar, dentre outros (EFENTAKIS et al., 2022), resultando, inclusive em efeitos adversos fatais como a parada cardiorrespiratória (PCR), mesmo naqueles que fizeram uso de drogas tidas como cardioprotetoras (LIU et al., 2022), tornando a mortalidade cardiovascular alta em sobreviventes de câncer (PIÑA et al., 2022).

No que se refere à população afetada, o câncer infanto-juvenil geralmente é considerado raro e representa uma pequena proporção em relação a todas as neoplasias. Acomete indivíduos de 0-19 anos, possuindo algumas diferenças do público adulto, dentre elas: o tecido de origem é embrionário, com menor período de latência, maior agressividade e melhor resposta ao tratamento. Quanto à prevalência, as neoplasias hematológicas e os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) destacam-se no público em questão (SIEGEL et al., 2018).

Destarte, as leucemias, neoplasias malignas originadas na medula óssea, ganham notoriedade quando estudado o câncer infantojuvenil, uma vez que, são os cânceres de maior incidência neste público. Com isso, são classificadas segundo a linhagem (linfóide ou mieloide) e a produção das células malignas (aguda ou crônica). Apresenta uma sobrevida de 80%, quando diagnosticadas precocemente e tratadas em centros especializados, e uma recidiva de 20% - assumindo um prognóstico ruim. Portanto, é de suma importância a

realização de terapêuticas assertivas, permitindo menores chances de efeitos colaterais e retorno da doença (GRÖBNER et al., 2018).

Uma das possibilidades de falha no tratamento refere-se à incapacidade da terapêutica em atingir as modificações genéticas que iniciaram a produção do tecido neoplásico. Desta forma, faz-se necessário investigar as mutações relacionadas ao maior comprometimento terapêutico, permitindo um direcionamento medicamentoso satisfatório e com maiores chances de cura, através do conhecimento dos aspectos preditivos para tal (LI et al., 2020b).

Sendo assim, o presente estudo surgiu para melhor compreender a relação existente entre modificação genética e prognóstico terapêutico - através da investigação destas alterações e suas interferências na resposta medicamentosa e sobrevida-, com o intuito de aumentar o conhecimento quanto à resposta ao tratamento, com direcionamento terapêutico mais satisfatório, resultando em melhores desfechos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Analisar a expressão gênica, que se relacione com o prognóstico terapêutico, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, a partir de um banco de dados de domínio público.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a expressão gênica, que se relacione com o prognóstico terapêutico, em pacientes pediátricos com leucemia aguda, a partir de um banco de dados de domínio público;
- Criar um painel prognóstico da leucemia mieloide aguda pediátrica;
- Utilizar dados dos bancos TCGA e TARGET de coortes das leucemias mieloides de forma a encontrar genes diferencialmente expressos;
- Identificar as vias moleculares associadas ao perfil de expressão da LMA;
- Revisar achados literários que correlacionem os genes relacionados ao painel genético com o prognóstico do câncer;
- Categorizar os pacientes segundo o perfil epidemiológico e sociodemográfico;
- Investigar as complicações de maior ocorrência na população do estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O perfil de adoecimento do mundo vem passando por transições epidemiológicas: antes, prevaleciam doenças infectocontagiosas; hoje, as DCNTs ganham notoriedade. Destarte, as elevadas incidências em associação com a importante morbimortalidade colocam o planeta em elevado gasto de saúde pública (CALAZANS; QUEIROZ, 2020).

Dentre tais doenças, o câncer merece atenção. Afinal, é uma das principais causas de morte, a nível mundial, com importante interferência na expectativa de vida da população. Em 2020, a estimativa global do câncer foi de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes (SUNG et al., 2021). No Brasil, as taxas de incidência ajustadas por idade são compatíveis com as apresentadas para países em desenvolvimento, sendo o Sudeste e Nordeste as regiões geográficas com os maiores percentuais (INCA, 2019). Tal doença assumiu o segundo lugar no número de óbitos em indivíduos com <70 anos em 2019, apresentando particularidades quanto ao sexo e a idade (BRAY et al., 2021).

Desta maneira, os cânceres acabam sendo divididos em pediátricos e adultos, diferenciando no que se refere ao processo fisiopatológico e à resposta ao tratamento. Dentre os que afetam o público adulto, a maior parte do risco se deve à aquisição aparentemente esporádica de mutações em tecidos em replicação. Em contrapartida, as causas da neoplasia maligna no público infantojuvenil são um produto da interação entre a predisposição hereditária, processos mutacionais de desenvolvimento endógenos e exposição a fatores que os regulam, como mutagênicos ambientais e patógenos oncogênicos (KENTSIS, 2020).

3.2 PRINCIPAIS TIPOS DE CÂNCER EM CRIANÇAS

O câncer infantil é considerado uma patologia rara, porém com elevada mortalidade. Refere-se a um grupo de doenças que tem em comum a proliferação de células anormais, apresentando características histopatológicas e clínicas específicas. Ao contrário do que acontece no adulto, tal neoplasia é predominantemente relacionada à natureza embrionária, afetando principalmente as células sanguíneas e os tecidos de sustentação (SILVA, 2014).

Nesse público específico, o câncer geralmente apresenta maior agressividade, com rápida evolução, curto período de latência, sendo, muitas vezes, o diagnóstico realizado num momento tardio - consequência de um quadro clínico pouco específico, comum a outras doenças. Seu desenvolvimento está associado a fatores genéticos herdados ou mutações adquiridas de causa incerta - não sendo, com isso, uma doença prevenível (BRASIL, 2017).

O número global estimado de câncer em crianças (0-19 anos) foi de 279.420 casos em 2020, sendo ligeiramente mais incidente em meninos. A leucemia foi a neoplasia mais comum, correspondendo a 28,8% das malignidades (80.490 casos). Já o número global estimado de mortes por câncer em crianças (0-19 anos) foi de 107.830 em 2020, sendo a leucemia a causa mais comum de morte por câncer (30% do total de óbitos), como é possível ser observado na figura 1 (FERLAY et al., 2020).

Figura 1 - Número global de câncer em 2020



LNH: Linfoma Não Hodgkin; SNC: Sistema Nervoso Central.

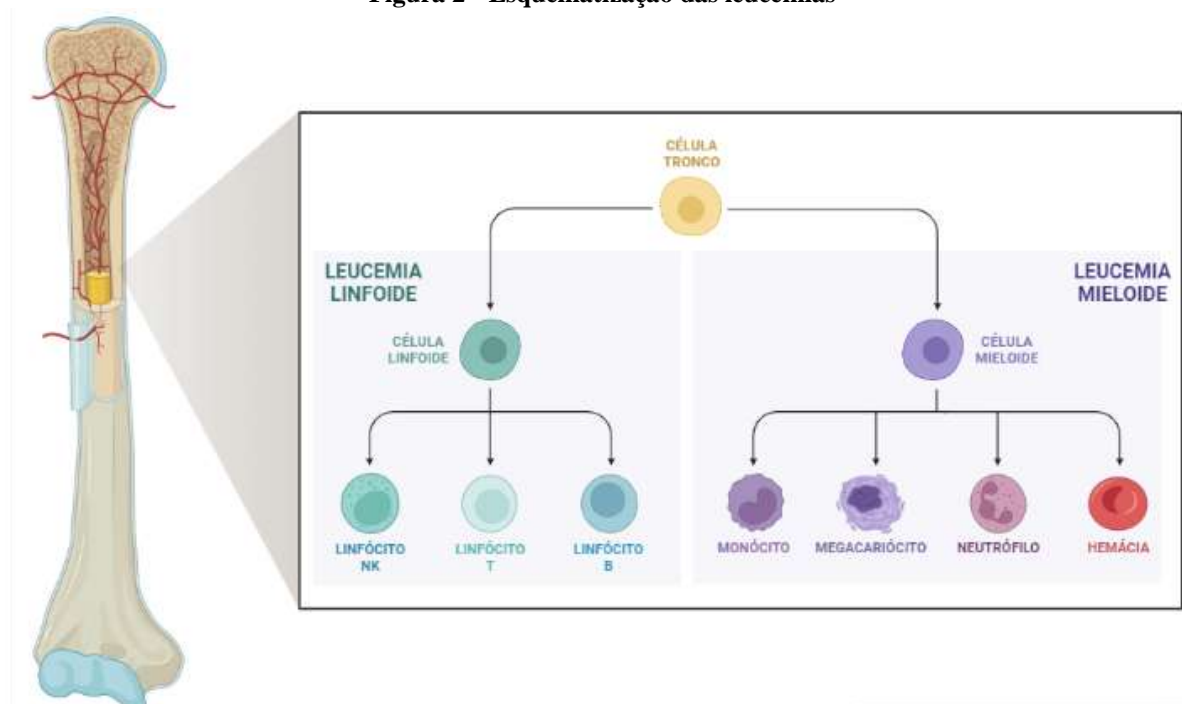
Fonte: Ferlay et al., 2020 (Criado com Canva)

A criança com câncer vivencia, rotineiramente, situações de fragilidade - seja pela doença, seja pelo tratamento -, resultando em necessidade de internação recorrente, inclusive na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Afinal, o paciente pode passar a vivenciar quadros de neutropenia febril, choque séptico, lise tumoral, insuficiência respiratória, eventos neurológicos, dentre outros. Com isso, tais urgências oncológicas comprometem o prognóstico e elevam o risco de morte (PRAVIN et al., 2020).

3.3 LEUCEMIAS AGUDAS

A leucemia, câncer hematológico, apresenta elevada incidência e mortalidade, com maior acometimento no público adulto. Todavia, é a mais frequente dentre as neoplasias malignas nos indivíduos com ≤ 19 anos. Tal malignidade surge de mutações genéticas em células precursoras hematopoiéticas, sendo – segundo a linhagem agredida - classificadas em linfoide e mieloide, resultando em incapacidade de maturação completa das células (blastos), como apresentado na figura 2. Ademais, o período de latência e de divisão celular também faz parte da classificação, caracterizando-as como agudas ou crônicas (CONNEELY; STEVENS, 2021).

Figura 2 - Esquemática das leucemias



Apresentação das leucemias nas células da linhagem hematopoiética, produzidas pela medula óssea.
 Fonte: Autora, 2022 (Criada com BioRender.com)

A leucemia linfóide aguda (LLA) poder ser dividida em tipo T e tipo B, segundo o subtipo de linfócito acometido, sendo o câncer de maior acometimento na população infantojuvenil. Já a leucemia mieloide aguda (LMA), malignidade caracterizada pelo acúmulo de precursores mielóides, compromete a contagem e função das plaquetas, eritrócitos e leucócitos. O quadro clínico das leucemias dá-se de forma heterogênea, com rápida progressão e pouca especificidade. Os blastos tendem ao acúmulo na medula óssea, ganhando o sangue periférico, com infiltração em órgãos e tecidos. Desta forma, o indivíduo passa a

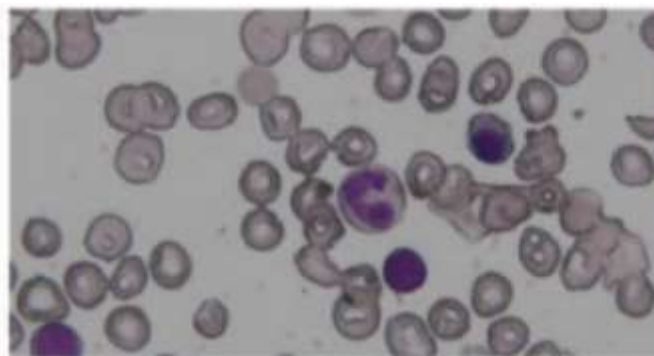
apresentar hemorragias, hematomas, infecções de repetição, anemia, fadiga, dor óssea, distensão abdominal, dentre outros. (SILVA et al., 2020).

A infiltração das células leucêmicas pode ocorrer, principalmente, no SNC e testículos, como também nos linfonodos, pele, mediastino, olhos, rins, dentre outros - comprometendo quadro clínico, com piora do prognóstico. Afinal, locais de infiltração reduzem a eficácia do tratamento, sendo, muitas vezes, responsáveis pela recidiva extramedular. Tal predileção de disseminação coloca como rotina o tratamento quimioterápico intratecal de forma profilática, possibilitando melhor desfecho terapêutico (LISSAT et al., 2021).

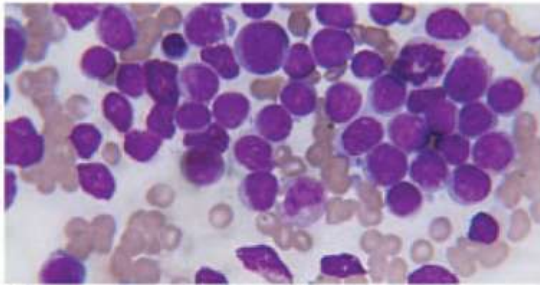
3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS

O diagnóstico e o estadiamento das leucemias agudas são realizados através do hemograma – no qual é possível quantificar as células hematopoiéticas - e do mielograma – capaz de qualificar as alterações citogenéticas encontradas, permitindo subclassificar a neoplasia hematológica. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma análise de alta complexidade necessária para a estratificação de risco e orientação quanto à terapia adequada, que pode ser feita a partir do sangue periférico, líquido biológico, medula óssea ou algum tecido. Tal exame utiliza uma técnica a laser que permite estudar uma população de células, determinando suas características físicas e biológicas, possibilitando caracterizar os blastos, sendo rotineira na assistência ao paciente com leucemia (O'DONNELL et al., 2017). A figura 3 apresenta uma lâmina histológica de uma medula óssea saudável, e as figuras 4 e 5 representam lâminas histológicas da LLA e LMA, respectivamente – nelas é possível observar o excesso de células imaturas.

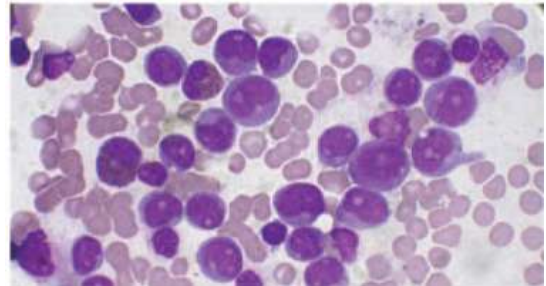
Figura 3 – Microscopia medula óssea saudável



Fonte: (HUANG et al., 2020)

Figura 4 - Microscopia da LLA

Fonte: (HUANG et al., 2020)

Figura 5 - Microscopia LMA

Fonte: (HUANG et al., 2020)

Dentre os tratamentos disponíveis, a quimioterapia é o de maior recorrência no câncer hematológico. Sendo este associado ao surgimento de maior debilidade, comprometendo a saúde da criança. Afinal, ela passa a vivenciar as urgências oncológicas, tais como neutropenia febril, mucosite e lise tumoral (NGUYEN et al., 2021; XUE et al., 2021). Na tabela X encontram-se listados alguns quimioterápicos envolvidos no tratamento das leucemias, com seus mecanismos de ação e principais efeitos colaterais.

Tabela 1 – Alguns quimioterápicos envolvidos no tratamento da leucemia

| QUIMIOTERÁPICO | CATEGORIA TERAPÊUTICA | REAÇÕES ADVERSAS |
|----------------|------------------------------------|---|
| Asparaginase | Antineoplásico (miscelânea) | Hiperglicemia, náusea, vômito, artralgia, febre, hipotensão arterial, fadiga, confusão mental, broncoespasmo, dentre outros |
| Ciclofosfamida | Antineoplásico, agente alquilante | Alopecia, náusea, vômito, cistite, trombocitopenia e anemia são menos comuns que a leucopenia, dentre outros |
| Citarabina | Antineoplásico, antimetabólito | Diarreia, anorexia, diarreia, inflamação anal, mucosite, náusea, vômito, mielossupressão, febre, disfunção hepática, dentre outros |
| Daunorrubicina | Antineoplásico, antraciclina | Cardiomiopatia, ascite, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmias, angina, alopecia, náuseas, vômito, mielossupressão, dentre outros |
| Fludarabina | Antineoplásico, antimetabólito | Edema, febre, fadiga, dor, calafrio, náusea, vômito, anorexia, mielossupressão, mialgia, tosse, dispneia, pneumonia, dentre outros |
| Metotrexato | Antineoplásico, antimetabólito | Encefalopatia, náusea, vômito, diarreia, mucosite, anorexia, leucopenia, trombocitopenia, nefropatia, dentre outros |
| Vincristina | Antineoplásico, alcaloide da vinca | Alopecia, constipação, diarreia, perda de peso, vômito, mielossupressão, fraqueza, mialgia, parestesia, disúria, dentre outros |

Fonte: (NETO et al., 2013)

A neutropenia febril (NF) é uma das principais causas de morbimortalidade nas crianças com leucemia aguda. Sua incidência ocorre entre 85 e 95%, dependendo de fatores de risco - idade e comorbidade, por exemplo (ADAMO et al., 2022), e tem como definição uma contagem absoluta de neutrófilos, presença de $38,3^{\circ}\text{C}$ ou uma temperatura sustentada de pelo menos $38,0^{\circ}\text{C}$ por mais de 1 hora. O paciente diagnosticado com NF encontra-se predisposto a infecções graves e frequentemente fatais, que podem resultar em necessidade de hospitalização, antibioticoterapia, redução da intensidade do quimioterápico ou suspensão deste, comprometendo o prognóstico do indivíduo (BOCCIA et al., 2022).

Quanto à mucosite, esta ocorre na maioria dos pacientes, no início do tratamento, acometendo entre 70 e 100% destes, apresentando forte interação com a neutropenia febril. Desenvolve-se como consequência direta do fármaco no epitélio oral, como também do prejuízo no sistema imune e da xerostomia. Podendo apresentar quadros de dor, eritema, úlcera e lesões necróticas, como apresentado na figura 6. Desta forma, o paciente diminui a ingestão de líquidos e alimentos, prolongando a hospitalização, comprometendo a resposta ao tratamento e a qualidade de vida (WYSOCKA-SŁOWIK et al., 2021).

Figura 6 – Mucosite oral severa



Fonte: (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2015)

Por fim, a síndrome da lise tumoral, distúrbio metabólico caracterizado como uma complicação comum e fatal nas neoplasias hematológicas, especialmente nos recém-diagnosticados com LLA. Refere-se a um conjunto de distúrbios eletrolíticos, resultante da liberação destes conteúdos das células lisadas, comprometendo a homeostase. É caracterizada por achados clínicos de hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, comprometendo órgãos e sistemas, levando a insuficiência renal, arritmias cardíacas, convulsões, edema pulmonar e morte súbita (XUE et al., 2021).

Para a iniciação do protocolo antineoplásico faz-se necessário o conhecimento do subtipo da leucemia. A LMA, por exemplo, apresenta duas fases (indução e consolidação). Sendo o objetivo da primeira fase a busca pela remissão completa (RC). Para tal, faz-se necessário que o paciente cumpra critérios apresentados na tabela 2. Já a fase de consolidação, tem como finalidade eliminar as células leucêmicas residuais que persistam após a indução (HAN et al., 2022).

Tabela 2 - Remissão da LMA

CRITÉRIOS PARA REMISSÃO - LMA

<5% blastos na medula óssea normocelular

Ausência de leucemia extramedular

Contagem de neutrófilos acima de 1.000/mm³

Contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³

Independência de transfusão de hemácias

Fonte: (HAN et al., 2022)

Já o protocolo para LLA, apresenta as seguintes fases: indução, consolidação, reindução e consolidação tardia, seguida da terapia de manutenção (ZAWITKOWSKA et al., 2020). A doença residual mínima (DRM), também chamada de doença residual mensurável, visa avaliar a contagem de blastos que não podem ser detectados apenas pela avaliação morfológica. Tal avaliação, quando positiva, tem íntima relação com maiores taxas de recaída e pior sobrevida livre de doença e sobrevida global. Sendo, por isso, utilizada para estratificação dos riscos, com orientação quanto à tomada de decisão clínica (SHORT et al., 2020).

3.5 MUTAÇÕES GENÉTICAS E PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO

Quanto às mutações genéticas, estas apresentam forte relação com o prognóstico e direcionamento terapêutico, sendo de suma importância o reconhecimento das alterações que influenciarão no curso da doença. Haja vista que algumas mutações genéticas são responsáveis pela proliferação das células cancerígenas e/ou pela inibição destas, apresentando grande interferência na evolução clínica da neoplasia (LIU et al., 2019). Dados literários apresentam alguns genes e suas correlações com a proteção, a iniciação e prognóstico do câncer. Sendo tais achados revisados e descritos a seguir.

O primeiro deles, o gene do inibidor *baculoviral* da repetição de apoptose 5 (BIRC5), também conhecido como API4 e EPR-1, localiza-se no braço longo do cromossomo 17q25.3, foi apresentando pela primeira vez em 1996 (DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA et al., 1996).

Comumente regulado positivamente em tumores, o BIRC5 é um inibidor da apoptose, normalmente encontrado no desenvolvimento embrionário e ausente nos tecidos normais diferenciados (OPARINA et al., 2021). Sua superexpressão está associada a um pior prognóstico em diferentes tipos de câncer - possível resultado da falha na morte programada das células afetadas (HENNIGS et al., 2020).

O BIRC5 codifica a proteína multifuncional survivina, que desempenha papéis diferentes, dependendo da localização celular. Tal proteína está envolvida em diversas redes moleculares de processos relacionados ao câncer, incluindo proliferação de células tumorais, angiogênese em células cancerosas, crescimento invasivo, metabolismo, dinâmica mitocondrial e migração à distância (ZHOU et al., 2021).

Assim, sua expressão foi correlacionada com o aumento da resistência tumoral a uma ampla gama de agentes quimioterápicos, insensibilidade à radiação e mau prognóstico terapêutico (NARIMANI et al., 2019). Com isso, o gene em questão destaca-se como um biomarcador prognóstico promissor e um potencial alvo de droga oncológica (WHEATLEY; ALTIERI, 2019).

O BMX é uma tirosina quinase não receptora pertencente à família Tec quinase, codificadora de proteína, altamente expressa em células mieloides e reguladora de várias vias de transdução de sinal. Também conhecida como tirosina quinase epitelial e endotelial (ETK), está localizado na região do cromossomo Xp22.2 e foi isolado pela primeira vez, em células da medula óssea, em 1994 (TAMAGNONE et al., 1994).

Tal gene apresenta envolvimento na sobrevivência de vários tipos de neoplasias, conferindo resistência à apoptose e aos quimioterápicos, podendo desempenhar um papel importante na patogênese do glioblastoma, câncer de próstata, mama, pulmão, dentre outros. Afinal, está especificamente envolvido na tumorigenicidade, adesão, motilidade, angiogênese, proliferação e diferenciação celular (JARBOE et al., 2013).

A isquemia de células endoteliais pode induzir a expressão desse gene, sendo o evento caracterizado como regulação positiva dependente da hipóxia. Estudos de transplante de medula óssea mostraram que o BMX, em células derivadas, desempenha um papel crítico na fase inicial da remodelação do tecido isquêmico, sugerindo que tal gene poderia ser um alvo

terapêutico para o tratamento de doenças vasculares, como doenças arteriais coronarianas e periféricas (HE et al., 2006).

Quando estudada a relação entre LMA e quimioterápicos, como o sorafenibe - antineoplásico, inibidor da tirosina quinase e inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), descobriu-se que a ativação do BMX, dependente de hipóxia em células, conferiu resistência. Enquanto o BMX negativo dominante conferiu sensibilidade ao quimioterápico em questão, tornando-o, desta forma, um importante alvo terapêutico (VAN OOSTERWIJK et al., 2018).

O polipeptídeo DEAD - box 43 (DDX43), também conhecido como antígeno helicase - HAGE, foi identificado pela primeira vez em 2000. Encontra-se no cromossomo 6 (6q12-q13), sendo considerado um antígeno de câncer de testículo, superexpresso em muitos tumores sólidos, em um nível que é 100 vezes maior do que o nível observado em tecidos normais (MARTELANGE et al., 2000). Pode ser detectado em diferentes níveis em uma variedade de tecidos tumorais, incluindo bexiga, rim, fígado, estômago, cérebro, mama, cólon, esôfago, intestino delgado e pulmão, enquanto nenhuma ou mínima contagem em tecidos normais (MATHIEU et al., 2010).

O DDX43 estimula as vias oncogênicas responsáveis pela proliferação celular e fornece suporte crítico para neoplasias hematológicas como a LMA (LIN et al., 2014). No que se refere à LMC, tal gene aumenta a sobrevivência e a formação de colônias, inibe a apoptose celular, promove a tumorigênese e a progressão celular *in vitro* e *in vivo* (LIN et al., 2018). Ademais, o DDX43 pode ser um marcador molecular para o diagnóstico precoce do câncer, uma vez que este gene se encontra altamente expresso no adenocarcinoma do pulmão, por exemplo, sendo o seu nível de expressão relacionado ao estágio e metástase da neoplasia em questão (MA et al., 2017).

O gene VGLL4 apresenta regulação na sobrevivência de células-tronco embrionárias humanas (TAJONAR et al., 2013). É um supressor tumoral e sua perda está associada a taxas menores de sobrevida em pacientes com câncer colorretal, apresentando papel crítico na tumorigênese. Assim, o gene suprime a proliferação de células cancerosas do cólon, com possível uso como um marcador diagnóstico/prognóstico (JIAO et al., 2017).

O gene VGLL4 também é supressor de tumor em uma variedade de cânceres humanos, incluindo câncer de pulmão, fígado, pâncreas, esôfago e mama. Ele regula várias características importantes da oncogênese, suprimindo funcionalmente o crescimento do câncer de mama, a migração, a invasão *in vitro* e a formação de tumor *in vivo*. Possui

significativa associação com a sobrevivência do paciente, representando uma classe única de genes de interrupção do crescimento e indução de apoptose específicos do câncer (JIANG et al., 2015; MANN et al., 2012; ZHANG et al., 2014, 2017).

Desta forma, o VGLL4 tem importante papel na estratégia antineoplásica, dado que uma terapêutica direcionada possibilita melhor resposta ao tratamento e eleva as chances de cura (YAMAGUCHI, 2020).

A família de genes do antígeno associado ao melanoma (MAGE) consiste em mais de 50 genes, sendo estes responsáveis por conduzirem a tumorigênese, como também regular as vias essenciais para diversos processos celulares e de desenvolvimento. Desta maneira, os MAGEs estão implicados em uma ampla gama de doenças, incluindo distúrbios do neurodesenvolvimento, renais e pulmonares, bem como câncer (LEE; POTTS, 2017).

Com base na localização cromossômica e no padrão de expressão gênica, os membros desta família são subdivididos em dois tipos (tipo 1 e 2). O tipo 1, representado pelos MAGE-A, B e C, é restrito ao cromossomo X. Já o tipo 2, apresenta expressão em uma variedade de tecidos. Dentre os genes do MAGEs tipo 2, encontramos o MAGEF1 (ARORA et al., 2020).

O MAGEF1 apresenta superexpressão no carcinoma hepatocelular, quando comparado com tecidos não tumorais, apresentando pior prognóstico que as demais alterações genéticas da MAGE, embora sem diferença estatística (LI et al., 2020c).

A melanotransferrina (MELTF), também conhecida como MTF1 (fator 1 de transcrição regulatória de ferro) responde ao excesso e à privação do ferro, protegendo as células do estresse oxidativo e hipóxico, sendo necessário para o desenvolvimento embrionário em vertebrados (TAVERA-MONTAÑEZ et al., 2019).

O MELTF é expresso principalmente no melanoma e tem baixa expressão em tecidos normais, com íntima relação no metabolismo do material genético, principalmente na regulação da via do ciclo celular. Estudos indicam papel fundamental na invasão e migração de células, promovendo a proliferação e a progressão da transição epitélio-mesenquimal das células do carcinoma (LI et al., 2020a).

O MELTF é um gene de risco na maioria dos tipos de câncer, sendo pior o prognóstico de pacientes com alta expressão (YU et al., 2021). Como exemplo, pode-se citar a regulação positiva no câncer de mama, pulmão, cervical (HAGOP KANTARJIAN GUILLERMO GARCIA-MANERO HUI YANG, 2005) e ovário, sendo sua expressão associada com baixa sobrevida do paciente, recidiva da doença e metástase do tumor (JI et al., 2018). O nível do

MELTF também pode ser usado como biomarcador da progressão do câncer gástrico (SAWAKI et al., 2019).

O miR-10a é um membro da família altamente conservada do miR-10, sendo um oncogene regulado positivamente em muitos tipos de neoplasias. Este ajusta o comportamento das células cancerígenas, como o aumento da invasão celular, a capacidade de proliferação e de migração, promovendo o desenvolvimento neoplásico de cervical, de tireoide e de medula óssea, com resistência medicamentosa em várias malignidades (BRYANT et al., 2012; LIN; SCOTT, 2012; LONG et al., 2012; TORNESELLO et al., 2020).

Pacientes diagnosticados com glioma de baixo grau, com expressão de miR-10a regulada positivamente tiveram uma taxa de mortalidade mais alta e tempo de sobrevida global mais curto, apresentando, com isso, o papel da sua expressão no prognóstico desta neoplasia (SON et al., 2017). Já quando analisado o câncer de próstata, o gene em questão atua como um supressor de tumor (MU et al., 2019). No que se refere à LMA, a superexpressão do miR-10 está associada a eventos genéticos, não afetando o resultado clínico da doença (ZHANG et al., 2018).

O miR-155 é um oncogene envolvido em vários tipos de neoplasias, modulando a apoptose celular e o dano ao DNA (KONG et al., 2010; NARIMAN-SALEH-FAM et al., 2019; VOLINIA et al., 2006; XIN et al., 2020). Pode ser um biomarcador potencial para a detecção de câncer de pulmão, mas não um biomarcador eficaz para prever os resultados deste (ZHANG et al., 2020a). Esse gene é expresso e funciona principalmente no sistema hematopoiético, tendo atuação no desenvolvimento imunológico e na inflamação (MANN et al., 2017), apresentando envolvimento em malignidades hematológicas (leucemias e linfomas, por exemplo) (SCHNEIDER et al., 2018).

O miR-155 pode desempenhar papel positivo no desenvolvimento do câncer de fígado e influenciar uma série de expressões gênicas por meio da regulação epigenética. Ele também tem interferência na proliferação, no ciclo celular e na apoptose de células de tumor de Wilms (VAN ROOIJ et al., 2007; ZHAO et al., 2019).

Quando referenciado o câncer de cólon, a expressão de miR-155 é regulada positivamente, podendo atuar como proto-oncogene envolvido na carcinogênese, desenvolvimento e invasão neoplásica, tornando-o um alvo potencial para a terapia gênica da doença (CAO et al., 2018).

O MORC4 é um membro da família MORC, com domínios sugestivos de fatores de transcrição, localizados no cromossomo X (NORÉN et al., 2016). Tal gene confere

suscetibilidade à doença em pacientes com pancreatite crônica (GIRI et al., 2016), apresentando íntima relação com o surgimento de neoplasias. *MORC4* é um novo oncogene de câncer de mama, sendo também um potencial biomarcador do linfoma, com alta expressão em um subconjunto de células B (HONG et al., 2017; LIGGINS et al., 2007; YANG et al., 2019).

Sua variação pode afetar o resultado do transplante alogênico de células-tronco, apresentando sobrevivência reduzida logo após o procedimento. O aumento da mortalidade é provavelmente uma consequência de reações imunológicas do transplante de medula óssea, exercendo importante influência na resposta ao tratamento (DICKINSON; NORDEN, 2015; NORÉN et al., 2016).

O gene *BRCA* é um supressor de tumor herdado em um padrão autossômico dominante. Como representantes têm-se as variações *BRCA1* e *BRCA2*, com localização nos cromossomos 17 e 13, respectivamente. Esses genes codificam proteínas que mantêm a estabilidade genômica através da reparação do DNA e regulação transcricional. Com isso, mutações no *BRCA* impossibilitam reparação de danos de DNA sofridos durante ciclos celulares sucessivos, resultando em acúmulo de anormalidades, em proliferação descontrolada e culminando em desenvolvimento tumoral (LEE et al., 2017).

No câncer de mama e ovário, portadores de mutação *BRCA1* têm pior sobrevida que os casos *BRCA*-negativo/espórádico. Afinal, seu fenótipo tem uma forma mais agressiva, com apresentação mais avançada no diagnóstico inicial, com disseminação para linfonodos, e com piores desfechos, sendo um fator independente para o mau prognóstico (BARETTA et al., 2016; WANG et al., 2018). Além disso, o *BRCA* aumenta os riscos para cânceres de pâncreas e próstata, contribuindo para a prevalência dessas neoplasias (LEUNG; SAIF, 2013; PILARSKI, 2019).

A mutação no *BRCA* também está relacionada à malignidade hematológica. Indivíduos com diagnóstico de Anemia de Fanconi, quando apresentam mutação no gene em questão, possuem maior predisposição à leucemia e aos tumores sólidos. Esta anemia é a forma mais comum de insuficiência herdada da medula óssea (CHEUNG et al., 2018).

O gene do antígeno sarcoma (*SAGE*) localiza-se na região do q28 no cromossomo X e é um oncogene que pode se apresentar elevado em câncer de próstata, bexiga, pulmão, cabeça e pescoço, esôfago, ovário e endométrio, mas não em tecidos normais - com exceção do testículo (ISHIHARA et al., 2020; MARTELANGE et al., 2000).

Quando referenciado o câncer de pulmão em estágio avançado, a expressão do gene SAGE não apresentou diferença estatística – em avaliação com tecido pulmonar sadio. Tal expressão conferiu significância quando comparados os estágios da doença. As proteínas codificadas por esse gene parecem ser estritamente específicas do tumor e, portanto, podem ser excelentes fonte de antígenos para a imunoterapia contra o câncer (SASAKI et al., 2003).

A molécula de adesão celular relacionada ao antígeno carcinoembrionário 3 (CEACAM3), inicialmente denominado CGM1 ou CD66d, é uma das proteínas humanas de evolução mais rápida, expressa apenas por neutrófilos humanos, sendo um componente importante da imunidade inata humana e um exemplo proeminente de um receptor dedicado para fagocitose. Seu papel não se restringe à morte direta independente da opsonina pelos neutrófilos, uma vez que também impulsiona a resposta inflamatória vigorosa que tipifica a gonorreia (BONSIGNORE et al., 2020; SINTSOVA et al., 2014).

A expressão sanguínea CEACAM3 foi apresentada como índice numérico das células tumorais circulantes no curso perioperatório do câncer colorretal (TADDEI et al., 2015), apresentando variação também no câncer de pâncreas (WENG; HU; WANG, 2020). Outras doenças como Lúpus, Doença de Crohn pediátrica e colite ulcerativa adulta demonstram alteração nesse gene, consequência do seu envolvimento na resposta inflamatória (ALFADHLI; GHANEM; NIZAM, 2016; SAIZ-GONZALO et al., 2021).

No que se refere à leucemia, sua expressão entre subgrupos de pacientes pediátricos com LMA padrão e de baixo risco, bem como entre os subgrupos de pacientes adultos com LMA, apresenta significativa diferença. Participa também destas alterações os demais genes: STEAP1, SAGE1, MORC4, SLC34A2 (DAVIS et al., 2020).

O Seis Antígenos Epiteliais *Transmembranares* da Próstata (*STEAP1*), localizado no cromossomo 7q21.13, é um oncogene superexpresso em vários tumores humanos, particularmente no câncer de próstata, em comparação com tecidos não malignos. No que se refere aos tumores gástricos, a regulação positiva de *STEAP1* aumenta a proliferação, a migração e a invasão celular (HUBERT et al., 1999; ZHANG et al., 2020b).

Em câncer de ovário e de pulmão humano, o gene *STEAP1* é altamente expresso e está associado a metástases e à transição epitelial-mesenquimal (HUO et al., 2020; JIAO et al., 2020).

Quando referenciado o tumor de Ewing, a literatura apresenta que o estresse oxidativo, resultado da superexpressão de *STEAP1*, pode aumentar a agressividade do tumor de Ewing por meio da ativação de genes envolvidos na proliferação e invasão celular, assumindo papel

oncogênico (GRUNEWALD et al., 2012a). Contudo, os mesmos autores, num segundo estudo referenciaram que o aumento das espécies reativas de oxigênio – causado pela alta expressão de STEAP1 – é responsável pela sensibilização de certos quimioterápicos e conseqüentemente a alta expressão do gene está associada a melhor prognóstico (GRUNEWALD et al., 2012b).

No que se refere ao câncer de mama, tal gene inibe a metástase e está associado à transição epitélio-mesenquimal. Sua expressão é menor em células neoplásicas, e a baixa expressão está associada a um fenótipo maligno e prognóstico ruim (XIE et al., 2019).

O gene SLC34A2, localizado no cromossomo 4p15.2, codifica um cotransportador de fosfato de sódio, encontrado em células alveolares tipo II, e desempenha um papel importante na reciclagem/catabolismo de surfactantes (POELMA et al., 2004). A mutação neste gene pode resultar em microlitíase alveolar pulmonar, levando ao acúmulo de fosfato intra-alveolar causando a formação de microcálculos (HELMINK; ATIYA; MARTINEZ DUARTE, 2021).

Encontra-se altamente expresso em uma variedade de tumores, incluindo câncer de pulmão, ovário, colorretal e tireoide, sendo associado a metástases tumorais e recorrência de câncer nestes dois últimos (HE et al., 2020; LEVAN et al., 2017; LIU et al., 2018; WANG et al., 2015).

O SLC34A2 pode exibir papel supressor de tumor ou atividade oncogênica, dependendo dos tipos de câncer, o que indica sua atuação paradoxal na progressão da neoplasia. Ele se apresenta superexpresso tanto no câncer de tireoide quanto no câncer gástrico (HUANG et al., 2021).

Estudos destacam que SLC34A2 desempenha um papel oncogênico fundamental durante a carcinogênese e metástase através de mecanismos distintos em carcinoma papilífero da tireoide (PTC) (HE et al., 2020), sendo considerado um biomarcador e potencial alvo terapêutico para a evolução deste câncer, inclusive com utilização para descarte de malignidade, diferenciando nódulos tireoidianos histopatológicos malignos com indeterminado citológico (WU et al., 2020).

3.6 FATORES DE RISCO

Crianças em tratamento oncológico experimentam baixos níveis de atividade física e maior risco de doença cardiovascular, interferindo na funcionalidade e na qualidade de vida, tendo a idade, íntima relação com o prognóstico e o condicionamento. Quanto mais jovem no

diagnóstico e conclusão do tratamento, mais rápida a recuperação da aptidão física e do retorno escolar, por exemplo (MALICKA et al., 2020).

A fadiga também é uma sintomatologia que compromete e limita funcionalmente o indivíduo com câncer. Sendo esta definida com uma sintomatologia subjetiva - com componentes físicos, mentais e emocionais, caracterizados por uma falta de energia - podendo estar presente desde o momento do diagnóstico e persistir, inclusive, após a conclusão do tratamento. Assim, o paciente torna-se mais sedentário, o que resulta num espiral progressivo de descondição físico e perda da qualidade de vida (WALTER et al., 2015).

Tais experimentações intensificam-se pelas mudanças nos hábitos de vida dos pacientes com câncer. Afinal, as crianças passam por longos períodos de hospitalização, vivenciam complicações inerentes ao tratamento, e acabam assumindo, de forma mais intensa, um estilo sedentário. Com isso, faz-se importante a inserção do exercício físico nesse público, com o intuito de melhorar o desempenho físico e a qualidade de vida. A prática de atividade física, mais precisamente a realização de exercícios aeróbicos, favorece a diminuição das sintomatologias que resultam em limitação funcional (GHEYASI et al., 2019).

3.7 BIOINFORMÁTICA – BANCO DE DADOS TCGA E TARGET

A evolução tecnológica permitiu, na área da saúde, a criação da bioinformática. Esta processa e condensa relevantes informações clínicas, de forma econômica e de fácil acessibilidade, possibilitando a análise de genes e de resposta medicamentosa, por exemplo, e auxiliando na formulação de novos caminhos terapêuticos. Tal modalidade faz-se necessária para a realização de estudos em larga escala, uma vez que a bioinformática consegue catalogar achados em número expressivo, possibilitando correspondência com grandes bases populacionais (LAWAL et al., 2021).

O Atlas do Genoma do Câncer (The Cancer Genome Atlas - TCGA) é um vasto banco de dados público, contendo informações sobre mais de 23 mil genes e mais de 3 milhões de mutações relacionados ao câncer. Tal plataforma é uma colaboração entre o Instituto Nacional do Câncer (INCA) - principal agência dos Estados Unidos para pesquisa do câncer - e o Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano, possuindo o seguinte endereço eletrônico: <https://portal.gdc.cancer.gov/> (MA et al., 2018).

Ademais, a Pesquisa Aplicada Terapeuticamente para Gerar Tratamentos Eficazes (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments - TARGET) também

é um banco de dados de domínio público, em colaboração com o INC e uma rede de equipe de projetos específicos, apresentando o seguinte endereço eletrônico: <https://ocg.cancer.gov/programs/target>. Pesquisas científicas, com base na bioinformática, rotineiramente fazem uso deste banco de dados, sendo de suma importância para análise, prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias malignas. Contudo, a abordagem genômica contida em tal base, possui, apenas, mudanças moleculares relacionadas ao câncer infantil (DAVIS et al., 2020).

O uso de tais bancos possibilita investigações amplas, resultando em achados mais significativos e robustos, no que se refere a presente pesquisa. Com isso, conhecer os genes, no público pediátrico com LMA, que implicam na sobrevida e prognóstico terapêutico, viabiliza novos caminhos para o tratamento desta neoplasia, permitindo melhores desfechos.

3.8 SEQUENCIAMENTO DE RNA DE CÉLULA ÚNICA (scRNA-seq)

O sequenciamento de célula única permite o alcance de maior entendimento das alterações existentes no tecido a ser estudado. Desta forma, tal processo se faz importante quando se analisa tecidos com alto grau de diferenciação, como as neoplasias malignas. Afinal, seu uso permite a análise celular de forma individualizada, caracterizando com precisão diferentes subconjuntos do desenvolvimento celular, possibilitando a avaliação de genomas inteiros, em alta resolução, com a formulação de um perfil celular mais completo (KASHIMA et al., 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo realizado em 3 etapas: Bioinformática, Revisão de Literatura e Estudo analítico observacional, de corte transversal, realizado na enfermaria pediátrica do Hospital Veredas – AL, no período de dezembro de 2021 a agosto de 2022.

4.2 MÉTODOS

A primeira delas foi o estudo *in silico* para a formulação de um painel genético para prognóstico da LMA. A segunda, uma revisão dos achados literários dos genes encontrados na patente e o terceiro, um estudo analítico observacional, de corte transversal, realizado na enfermaria oncológica pediátrica do Hospital Veredas - AL, no período de dezembro de 2021 a agosto de 2022. Para tal, realizaram-se três metodologias distintas.

4.2.1 BIOINFORMÁTICA

Para o presente trabalho fez-se necessário a construção prévia da patente: Painel genético para diagnóstico e prognóstico das leucemias agudas mieloides pediátricas. Esta descreveu um painel para prognóstico da LMA pediátrica utilizando os perfis de expressão obtidos pelas análises de RNAseq, fornecendo informações acerca da natureza desses tumores e estratificando os resultados da sobrevida dos pacientes afetados pela doença.

Com essa finalidade, utilizou-se o software R/Bioconductor e os pacotes TCGAbiolinks e DESeq2 para a extração de dados genômicos e clínicos dos tecidos normais e neoplásicos para leucemia mieloide aguda pediátrica. Ainda, o software Genevestigator foi utilizado para comparação entre os subtipos moleculares.

A coexpressão dos Genes Diferencialmente Expressos (GDEs) regulados positivamente e negativamente a partir dos perfis de expressão gênica foram combinados e identificados com um diagrama de Venn (<http://www.interactivenn.net>). $P < 0,05$ e um $\log_{2}FC \geq 1$ foram definidos como critérios de significância.

A análise de sobrevida dos dados do TCGA foi realizada usando o *Survival module of*

the Tumor Immune Estimation Resource (TIMER) e *Prediction of clinical outcomes from genomics (PRECOG)*. Os gráficos foram obtidos utilizando ambas as plataformas para explorar a associação entre os dados clínicos e a expressão gênica, identificando o impacto na sobrevida dos pacientes.

O banco de dados Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) v6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>), foi utilizado para extração de informações biológicas. Nele encontra-se a Enciclopédia de Genes e Genomas de Quioto (KEGG), recurso de banco de dados para interpretação biológica de sequências de genomas e outros dados. Com isso, foi possível a obtenção das vias enriquecidas associadas aos genes diferencialmente expressos na LMA. O valor de $p < 0,05$ foi definido como significativo.

Inicialmente os dados de RNAseq dos referidos bancos foram analisados separadamente, comparando-se com os dados de células sanguíneas e medula óssea de pacientes sem a doença. Em seguida, análises de expressão diferencial foram realizadas, utilizando o software *TCGAbiolinks* e *Dseq2* no software R, permitindo a identificação dos genes aumentados e diminuídos, comparando as expressões entre os grupos.

O perfil de expressão de mRNA total dos bancos de dados permitiu caracterizar os eventos de sinalização molecular. Após a identificação dos genes diferencialmente expressos foram realizadas análises para confirmar a similaridade da expressão dos biomarcadores e parâmetros histopatológicos.

O DAVID foi executado para a visualização das vias de associação, considerando os genes aumentados e diminuídos analisados pela expressão diferencial. Em seguida, as análises foram realizadas comparando-se a expressão dos genes nos pacientes adultos e pediátricos considerando os grupos de risco de gravidade da doença, leve, moderado e grave, e tempo de sobrevida livre da doença menor que um ano versus maior que cinco anos.

4.2.2 REVISÃO DE LITERATURA

Buscou-se na literatura achados que descrevessem a função e a importância dos genes - encontrados na patente - para a formação e o desenvolvimento de vários tipos de câncer. Para tal, utilizou-se as bases de dados BVS e PubMed, sem restrição quanto ao tempo e tipo de estudo. Os descritores utilizados foram leucemia pediátrica, câncer, neoplasia e seus correspondentes em língua inglesa, cruzados a partir do Operador Booleano “AND” com os genes supracitados.

Após a busca na base de dados realizou-se um fichamento dos artigos encontrados que continham, em seus respectivos resumos, termos que abordassem os descritores supracitados ou que estivessem relacionados com os mesmos, para facilitar a leitura e a inclusão dos trabalhos. Finalizada a coleta dos dados, os estudos dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, foram selecionados, e por fim, analisados e apresentados.

4.2.3 ESTUDO OBSERVACIONAL

Foram selecionados indivíduos de ambos os sexos, com 0 a 19 anos, diagnosticados com LMA e LLA, que se encontravam hospitalizados na enfermaria oncológica pediátrica do Hospital Veredas. A amostra da pesquisa foi não probabilística intencional, constituída pela demanda espontânea dos pacientes hospitalizados com diagnóstico de LLA e LMA.

Critério de inclusão

- Todos os pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado como portadores de LMA e LLA, que estivessem internos na enfermaria pediátrica do Hospital Veredas;
- Idade: 0 a 19 anos.

Critério de exclusão

- Pacientes com presença de um segundo tumor ou que tenham realizado tratamento quimioterápico ou radioterápico prévios para outra neoplasia maligna.

Após assinatura do TCLE e TALE (APÊNDICES A ao D), aplicou-se um questionário semiestruturado, buscando coletar informações para a confecção do perfil da amostra estudada (APÊNDICE E).

A análise de prontuário buscou coletar informações sobre a LMA e LLA, doenças pregressas, histórico das hospitalizações, fase do tratamento antineoplásico, cariótipo, presença de infiltração para SNC, protocolo quimioterápico, motivo da última internação, dentre outros (APÊNDICE F).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram digitalizados no Jamovi 1.6.23, para Windows, e para testar a normalidade das amostras utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. O nível de significância foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

5 PRODUTOS

1. PATENTE: PAINEL GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS PEDIÁTRICAS.
2. CONHECENDO OS GENES ENVOLVIDOS NO PROGNÓSTICO DA LMA PEDIÁTRICA: REVISÃO DE LITERATURA.
3. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE CRIANÇAS COM LEUCEMIA AGUDA EM UM HOSPITAL DE MACEIÓ, ALAGOAS.

5.1 PATENTE: PAINEL GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES PEDIÁTRICAS.



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2021 022251 4

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 24464109000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57072-970

País: Brasil

Telefone: 82-3214-1064

Fax: 82-3214-1035

Email: nit@propep.ufal.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 05/11/2021 às 15:11, Petição 870210102189

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Painel genético para diagnóstico e prognóstico das leucemias agudas mieloides pediátricas

Resumo: Painel genético caracterizado pela detecção em pacientes com leucemia mieloide pediátrica aguda no que diz respeito a predição da leucemia mieloide aguda pediátrica utilizando os biomarcadores selecionados a partir do grupo que consiste S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM através do método da reivindicação 1. Painel genético para diagnóstico e prognóstico da leucemia mieloide pediátrica aguda baseado na expressão dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM 1. A presente invenção descreve um painel de marcadores genéticos que possuem potencial de diagnóstico e prognóstico, estratificando os resultados da agressividade e sobrevida dos pacientes afetados com leucemia mieloide pediátrica aguda.

Figura a publicar: 4

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 05/11/2021 às 15:11, Petição 870210102189

Acesso ao Patrimônio Genético

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 05/11/2021 às 15:11, Petição 870210102189

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“Painel genético para diagnóstico e prognóstico das leucemias agudas mieloides pediátricas”**

[001] A presente invenção refere-se ao campo de métodos e dispositivos baseados em um painel genético de biomarcadores para a identificação de impactos na sobrevida e recidiva de neoplasias, especialmente Leucemia.

PROBLEMA QUE A INVENÇÃO SE PROPÕE A RESOLVER

[002] A leucemia é uma doença maligna comum em crianças e adultos que ocorre quando alterações nos processos reguladores de células normais causam proliferação descontrolada de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea (DAVIS et al., 2014). A taxa de incidência de leucemia ajustada por idade nos Estados Unidos é de 12,8 por 100.000 pessoas a cada ano. A prevalência de leucemia é geralmente maior em brancos e homens, e aumenta com a idade (DAVIS et al., 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE (US), 2021). Os quatro subtipos de leucemia mais frequentemente encontrados são linfoblástica aguda, mielóide aguda, linfocítica crônica e mielóide crônica (DAVIS et al., 2014).

[003] No Brasil, entre 1980 e 2002, houve redução significativa da mortalidade por leucemias associada negativamente com as desigualdades sociais (RIBEIRO et al., 2007; SILVA et al., 2013). Este fato tem sido atribuído à melhora no diagnóstico, no tratamento da doença e no acesso aos serviços de saúde (YANG et al., 2009; BOSETTI et al., 2010; SMITH et al., 2010; SILVA et al., 2013).

[004] Várias síndromes genéticas, incluindo síndrome de Down e neurofibromatose, estão associadas a um risco aumentado de leucemia linfoblástica aguda infantil e leucemia mielóide aguda (BHATIA; ROBISON, 1999; DAVIS et al., 2014). Pessoas expostas à radiação ionizante, como sobreviventes da bomba atômica, profissionais de radiação médica antes de 1950 e pacientes com câncer que estão recebendo tratamento de radiação, têm um risco aumentado de desenvolver leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda e leucemia mielóide crônica (BHATIA; ROBISON, 1999; YOSHINAGA et al., 2004; DAVIS et al., 2014). Evidências de estudos epidemiológicos sugerem que a quantidade de radiação de duas

ou três tomografias computadorizadas está associada a uma avaliação estatisticamente significativa aumento do risco de câncer, incluindo leucemia, com maior risco em pessoas mais jovens (BRENNER; HALL, 2007; DAVIS et al., 2014).

[005] A exposição ocupacional e ambiental ao benzeno (um produto químico usado na fabricação de tintas e plásticos, e liberado com a combustão de petróleo e carvão) é um fator de risco estabelecido para leucemia em adultos, particularmente leucemia mielóide aguda (KHALADE et al., 2010; DAVIS et al., 2014). Exposição domiciliar a pesticidas em útero e nos primeiros três anos de vida tem sido associada a um risco aumentado de leucemia linfoblástica aguda na infância. A obesidade também pode aumentar o risco. Dados agregados de uma meta-análise de estudos de coorte sugerem que um aumento de 5 kg por m² no índice de massa corporal está associado a um aumento relativo de 13% no risco de leucemia (LICHTMAN, 2010; DAVIS et al., 2014). Uma história de malignidade hematológica também é um fator de risco para o desenvolvimento de um subtipo diferente de leucemia mais tarde na vida (DILLER, 2011; DAVIS et al., 2014).

[006] A leucemia é uma neoplasia originada nos tecidos: hematopoiético linfóide e mielóide. Esta neoplasia se inicia nos tecidos produtores de células sanguíneas, principalmente na medula óssea (MEIRELES et al., 2019). A leucemia consiste na transformação maligna das células componentes do sistema imune, sendo elas tanto de linhagem linfóide quanto mielóide. (MEIRELES et al., 2019). Por conta disto, a leucemia pode ser separada em dois tipos:

[007] Linfóide: Também conhecida como leucemia linfocítica ou linfoblástica onde os glóbulos brancos que irão se desenvolver a partir do linfoblastos (células-tronco diferenciadas do sangue) (BRUTUS, 2019).

[008] Mielóide: Também conhecida como leucemia mieloblástica as células mielóides podem se transformar em glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas sendo células anormais que irão dar origem a leucemia mielóide (ONCOGUIA, 2018).

[009] Existem mais de 12 tipos de leucemia a partir desses 2 grupos, sendo quatro primários: leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (INCA, 2021). Os tipos de leucemia podem ser divididos em 3 categorias. As leucemias fâceis compreendem 4 subconjuntos nos quais o

progresso foi substancial e estamos próximos de uma terapia curativa ideal: leucemia de células pilosas (HCL), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia de fator de ligação central (CBF) e LMC. As leucemias intermediárias são aquelas que estão passando por uma revolução terapêutica em câmera lenta: LLA e LLC. A terceira categoria inclui as leucemias mais difíceis: LMA e o distúrbio relacionado à síndrome mielodisplásica (SMD) - para as quais acreditamos que finalmente existam ferramentas importantes com potencial curativo (KANTARJIAN; KEATING; FREIREICH, 2018).

ESTADO DA TÉCNICA

[010] Existem algumas patentes relacionadas à avaliação de marcadores moleculares na Leucemia.

[011] A patente **BR 10 2014 022489 0 A**, intitulada “**COMPOSTO NATURAL DA FAMÍLIA DAS INDOLINONAS MODULADOR DA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO PROCESSO DE CARGINOGÊNESE**” e publicada em 05/04/2016, refere-se a compostos derivados de indolinona, encontrados em meios naturais distintos, são de grande interesse para a pesquisa médica. A presente invenção trata-se do uso de 2-carboxi-2-heptano-indolin-3-ona, produto natural produzido por *Pseudomonas aeruginosa* cepa LV, como potencial terapia anticancer. Foi observado que os efeitos citotóxicos e antiproliferativo da indolin-3-ona sobre a linhagem celular HepG2 foram dose-tempo-dependentes, se intensificando de acordo com a variável em questão. Foi possível observar também, que a 2-carboxi-2-heptano-indolin-3-ona modulou a expressão de genes chaves envolvidos no processo de carcinogênese (MET, c-MYC, CDKN2A, CDK4, CCND1, CCNA2, E2F1, BIRC5, BAX, BCL-XL e TP53), reprimindo a expressão gênica, principalmente de proto-oncogenes, e também se intensificando de forma dose-tempo-dependente.

[012] A patente **BR 11 2020 013214 4 A2**, intitulada “**MÉTODOS PARA TRATAR UM CÂNCER**” e publicada em 27/12/2018, refere-se a presente invenção propõe métodos para tratar pacientes com câncer com deficiência em ao menos um gene não BRCA1/2 envolvido na via de reparo por recombinação homóloga (HRR) usando um inibidor da poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), tal como niraparibe. Em particular, pacientes com câncer com deficiência

em ao menos um gene selecionado dentre o grupo composto por BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, XRCC2, TP53 ou RB1 podem se beneficiar do tratamento com niraparibe.

[013] A patente **PI 0607753-6 A2**, intitulada **“MÉTODO PARA PREVER UM EFEITO CLÍNICO EM RESPOSTA A UM TRATAMENTO DE UMA LEUCEMIA; MÉTODO PARA PREVER UM EFEITO CLÍNICO DE UMA LEUCEMIA; MÉTODO PARA SELECIONAR UM TRATAMENTO PARA UM PACIENTE COM LEUCEMIA; MÉTODO PARA O DIAGNÓSTICO OU MONITORAMENTO DE OCORRÊNCIA, DESENVOLVIMENTO, PROGRESSÃO OU TRATAMENTO DE UMA LEUCEMIA; ARRANJO PARA USO NUM MÉTODO PARA PREVER UM EFEITO CLÍNICO PARA UM PACIENTE AML; ARRANJO PARA USO NUM MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DE AML; MEIO LEGÍVEL POR COMPUTADOR; KIT PARA O PROGNÓSTICO DE AML”** e publicada em 06/10/2009, refere-se a **KIT PARA O PROGNÓSTICO DE AML**. A presente invenção fornece métodos, sistemas e equipamento para o prognóstico, diagnóstico e seleção de tratamento de AML ou outros tipos de leucemia. Genes prognósticos de efeito clínico de pacientes com leucemia podem ser identificados de acordo com a presente invenção. Genes de doença de leucemia também podem ser identificados de acordo com a presente invenção. Esses genes são diferencialmente expressos em PBMCs de pacientes com AML em relação a seres humanos sem doença. Esses genes podem ser usados para o diagnóstico ou o monitoramento do desenvolvimento, progressão ou tratamento de AML.

[014] A patente **PI 0509978-1 A2**, intitulada **“USO DE PADRÃO PROTEÔMICO DE PLASMA PARA DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO, PREVISÃO DE RESPOSTA À TERAPIA E COMPORTAMENTO CLÍNICO, ESTRATIFICAÇÃO DE TERAPIA, E MONITORAMENTO DE DOENÇA EM MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS”** e publicada em 16/10/2007, refere-se a **USO DE PADRÃO PROTEÔMICO DE PLASMA PARA DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO, PREVISÃO DE RESPOSTA À TERAPIA E COMPORTAMENTO CLÍNICO, ESTRATIFICAÇÃO DE TERAPIA, E**

MONITORAMENTO DE DOENÇA EM MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS. A presente invenção demonstra que o diagnóstico e a previsão de comportamento clínico em pacientes com malignidade hematológica, tais como leucemia, podem ser realizados pela análise de proteínas presentes na amostra de plasma. Portanto, em modalidades particulares a presente invenção utiliza plasma para criar ou prognosticar o perfil de proteínas da malignidade hematológica, que compreende a coleta de amostras de plasma de uma população de pacientes com malignidades hematológicas; geração de um espectro de proteínas de amostras de plasma com ou sem fracionamento; comparação do espectro de proteínas com os dados clínicos; e identificação de marcadores proteicos nas amostras de plasma que correlacionam com dados clínicos. Os marcadores proteicos identificados por esta abordagem podem, então, ser utilizados para criar um perfil de proteínas que pode ser utilizado para diagnosticar a malignidade hematológica ou determinar o prognóstico da malignidade hematológica.

[015] A patente **BR 11 2018 016924 2 A2**, intitulada “**MÉTODO DE SELEÇÃO DE REGIME DE TRATAMENTO PARA INDIVÍDUO QUE TEM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA), MÉTODO DE MAXIMIZAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA), MÉTODO DE TRATAMENTO DE LMA, ANTAGONISTA DE CXCR4 E AGENTE QUIMIOTERÁPICO NO TRATAMENTO DE LMA**” e publicada em 02/01/2019, refere-se a um método de tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA), incluindo as etapas de (i) medição de uma densidade de células blásticas no sangue periférico e a medula óssea de um indivíduo com LMA; (ii) administração ao indivíduo de um antagonista de CXCR4; e (iii) administração ao indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz do antagonista de CXCR4 e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente quimioterápico, se a densidade de célula blástica no sangue periférico for menor que 10 % dos glóbulos brancos periféricos totais, ou pelo menos cinco vezes menor que a densidade de célula blástica na medula óssea, ou pelo menos duas vezes maior que um dia ou mais após a etapa (ii).

[016] A patente **BR 11 2018 009463 3 A8**, intitulada “**ENSAIOS E MÉTODOS PARA SELECIONAR UM REGIME DE TRATAMENTO PARA UM SUJEITO COM LEUCEMIA**” e publicada em 06/11/2018, refere-se a métodos diagnósticos para identificar

sujeitos que possuem câncer apropriados para o tratamento com CPX 351 que incluem testes genéticos e ex vivo de células de um sujeito candidato. O tratamento de combinação com inibidores de FLT 3 e CPX 351 melhora a toxicidade e absorção de CPX 351.

[017] A patente **BR 11 2016 026730 3 A2**, intitulada “**MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO E TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**” e publicada em 12/12/2017, refere-se a métodos para a caracterização e tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) (por exemplo, LMA diagnosticada recentemente, de recaída, e refratária) num paciente utilizando os imunocombinados da presente invenção.

[018] A patente **BR 11 2018 074603 7 A2**, intitulada “**MÉTODO PARA IDENTIFICAR UM SUJEITO TENDO LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA, MÉTODO PARA SELECIONAR UM PACIENTE PARA TRATAMENTO E UTILIZAÇÃO DE UM ANTICORPO**” e publicada em 19/03/2019, refere-se a um método de identificação de um sujeito com leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH), linfoma linfocítico pequeno (LLP) ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) que responde ao tratamento com um anticorpo anti-CD19, compreendendo o referido método: a) proporcionar uma amostra de sangue obtida do referido sujeito antes do tratamento com o referido anticorpo anti-CD19, b) determinar o nível de, pelo menos, um biomarcador na referida amostra selecionada do grupo que consiste em: i) contagem de células NK periféricas, e ii) níveis de expressão de CD16 em células NK periféricas, c) comparar o nível do referido, pelo menos, um biomarcador na referida amostra até um nível limiar predeterminado, em que níveis do referido, pelo menos, um biomarcador iguais ou superiores ao nível limiar predeterminado são indicativos de um sujeito que beneficiaria de tratamento com um anticorpo anti-CD19. A presente divulgação também é direcionada para um método para selecionar um paciente para tratamento de acordo com o exposto, e para a utilização de um anticorpo anti-CD19 para o tratamento de um tal paciente.

[019] A patente **WO2017203008A1**, intitulada “**NOVEL BIOMARKERS**” e publicada em 30/11/2017, refere-se a métodos de diagnóstico, monitoramento de um sujeito ou determinação do prognóstico de um sujeito. Em particular, a invenção se refere a um método para determinar o prognóstico de um paciente com câncer compreendendo as etapas (a) determinar o nível de

expressão de pelo menos um gene marcador selecionado do grupo que consiste nos genes marcadores, conforme descrito neste documento, em uma amostra do paciente com câncer para obter um perfil de expressão gênica; (b) determinar o prognóstico do paciente com câncer com base no perfil de expressão gênica obtido na etapa (a). Além disso, a presente invenção se refere a kits, dispositivos de composições de diagnóstico e microarranjos para determinar pelo menos um gene marcador e seus usos.

[020] A patente **PA/a/2004/004072**, intitulada **“METHODS FOR ASSESSING AND TREATING LEUKEMIA”** e publicada em 29/11/2004, refere-se a métodos para o tratamento de pacientes com leucemia incluem a análise de perfis de expressão gênica de um paciente para determinar se o paciente tem probabilidade de responder ao tratamento com inibidor de farnesil transferase (FTI) e, opcionalmente, outras terapêuticas. Os métodos também são úteis para monitorar a terapia do paciente e para selecionar um curso de terapia. Os genes modulados em resposta ao tratamento com FTI são fornecidos e usados para formular os perfis.

[021] A patente **WO / 2017/168031**, intitulada **“SO DE TCFL5 / CHA COMO UM NOVO MARCADOR PARA O PROGNÓSTICO E / OU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LEUCEMIA LINFOMBLÁSTICA AGUDA”** e publicada em 04/03/2017, refere-se a um método pronóstico e / ou para o diagnóstico diferencial dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) que compreende as etapas seguintes: a) determinar os níveis de maneira simultânea da expressão dos isoformas TCFL5 CHA e do gen *TCFL5* em uma muestra biológica aislada de dicho paciente; yb) para comparar os níveis de expressão de TCFL5 / CHA na música do paciente com os valores de referência, fazer uma redução nos valores da música do paciente respecto aos valores de referência es indicativos de LLA de alto riesgo, de preferéncia donde dichas muestras de referencia correspondem a uma ou mais muestras de pacientes com LLA ou uma linha estabelecida de LLA. Proporciona también un kit para a implementação do dicho método. Asimismo, para se referir a um método para o diagnóstico diferencial, a classificação o estratificación de los pacientes com base no dicho pronóstico; um método para o tratamento; Existe um método para monitorar a progressão do confinamento e/ou eficácia do tratamento em pacientes com LLA.

[022] A patente **MX / a / 2007/007401**, intitulada **“MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA”** e publicada em 18/06/2007, refere-se a métodos para o tratamento de câncer e, de preferência, malignidade hematológica, os pacientes incluem a análise de perfis de expressão gênica e / ou marcadores moleculares de um paciente para determinar o estado e / ou prognóstico do paciente. A invenção também fornece métodos para analisar se um paciente não recidivante ou não refratário tem probabilidade de responder ao tratamento com inibidores de farnesil transferase (FTIs) e, opcionalmente, outras terapêuticas. Os métodos também são úteis para monitorar a terapia do paciente e para selecionar um curso de terapia. Os genes modulados em resposta ao tratamento com FTI são fornecidos e usados na formulação dos perfis. Os 8 principais genes que predizem resposta ao Tipifarnib são AKAP13, AHR, SCAP2, NPTX2, BAT1, IL3RA, IDS e P2RY14.

[023] Nenhuma das patentes analisadas nos bancos de dados INIP, Latipat, Espacenet e Patentscope apresenta painel genético para o prognóstico associado à sobrevida e recidiva. Dessa forma, o objetivo da presente invenção é disponibilizar a identificação dos genes relacionados ao prognóstico do, no que diz respeito a sobrevida, recidiva sendo uma forma de orientação ao melhor tratamento.

[024] A presente invenção descreve o método baseado em painel genético para a identificação de marcadores moleculares relacionados a predição do prognóstico do desenvolvimento de leucemia, com ênfase na sobrevida, agressividade e recidiva. O método pode ser aplicado a pacientes pertencentes aos grupos de risco como forma de rastreamento para detecção precoce, assim como para diagnóstico e prognóstico, além de outros casos que se façam pertinentes.

[025] Na presente invenção, a avaliação da expressão gênica é realizada por dados experimentais disponíveis no The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) e TARGET. A grande vantagem da invenção é a capacidade de esclarecer o risco individual de recidiva e sobrevida dos pacientes. Os valores das expressões dos genes permitem segregar os pacientes em grupos de alto e baixo risco, impactando no tempo de sobrevida dos mesmos. Esses marcadores são de extrema importância para a prática clínica, já que permite estabelecer o prognóstico, fornecendo informações importantes para as estratégias terapêuticas mais adequadas às características moleculares individuais das neoplasias. O perfil de expressão dos

painéis genéticos são utilizados para a predição do curso de leucemia, indicando o risco aumentado de metástase. A presente invenção apresenta vantagens como: capacidade de segregar os pacientes com alto risco de recidiva e metástase na leucemia, permitindo a escolha correta do tratamento, o que acarretará na maior sobrevida e menor custo de tratamento dos pacientes, levando em consideração o perfil de expressão do painel genético.

DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO

[026] As leucemias podem surgir em qualquer idade, desde o recém-nascido até idosos. As diferentes formas têm distribuições de idades muito diferentes, a exemplo da leucemia linfocítica aguda (LLA) que é mais comum na primeira infância, enquanto que a leucemia mieloide aguda (LMA) é mais comum em adultos mais velhos. Leucemia mieloide crônica (LMC) é muito raro em crianças pequenas, e LLC é a forma mais comum de leucemia no mundo ocidental, e é quase exclusivo para pessoas > 40 anos (JULIUSSON; HOUGH, 2016).

[027] O principal exame de sangue para suspeita de leucemia é o hemograma. Na maioria das vezes verifica-se um aumento do número de leucócitos, e outras alterações hematológicas podem estar presentes, o que faz ser necessário outros exames, a exemplo de coagulação. A confirmação diagnóstica é feita com o exame da medula óssea (mielograma), em que é realizado análises citológicas, citogenéticas, moleculares e imunofenotípicas (INCA, 2021).

[028] Os marcadores tumorais são proteínas ou outras substâncias produzidas por células normais e também por células cancerígenas, no caso das células cancerígenas essas substâncias são produzidas em quantidades anormais, podendo essa desregulação ser identificada por exames feitos com sangue, urina, etc. (HAMERSCHLAK, 2008). Na leucemia alguns dos marcadores mais conhecidos são:

[029] CD22 - Marcador de leucemia de células pilosas, onde a análise é feita pelo sangue. (ONCOGUIA, 2015).

[030] CD33 - Marcador de leucemia para câncer de leucemia mieloide aguda, a análise é feita pelo sangue e é responsável por determinar o tratamento indicado. (ONCOGUIA, 2015).

[031] LDH (Desidrogenase láctica) - Marcador de leucemia onde a enzima que participa no processo de transformar a glicose em energia apresenta resposta elevada, o sangue é analisado para determinar o prognóstico e a resposta ao tratamento. (ONCOGUIA, 2015).

[032] Exclusão do cromossomo 17p - Marcador responsável pela identificação da leucemia linfocítica crônica, a análise é feita por sangue sendo responsável por determinar o melhor método de tratamento. (ONCOGUIA, 2015).

[033] FLT3 (mutações no gene) - Marcador do tipo de leucemia mieloide aguda, a análise é feita por sangue e determina o tratamento com determinadas terapias-alvo. (ONCOGUIA, 2015).

[034] Fusão do gene PML/RAR α - Marcador do tipo de leucemia promielocítica aguda (LPA), a análise acontece por sangue e medula óssea é usado para diagnosticar e monitorar o câncer. (ONCOGUIA, 2015).

[035] Gene de fusão BCR-ABL (cromossomo Philadelphia) - Marcador usado para identificar leucemia mieloide crônica, leucemia linfóide aguda e leucemia mieloide aguda que é analisado por sangue ou medula óssea e tem vários usos como: diagnóstico, monitorar a resposta a terapia-alvo e monitorar o status da doença. (ONCOGUIA, 2015).

[036] IDH1 e IDH2 (mutações nos genes) - Marcador para análise de leucemia mieloide aguda, a análise acontece por sangue ou medula óssea seu uso e para determinar o tratamento com determinadas terapias-alvo. (ONCOGUIA, 2015).

[037] Em relação ao tratamento, o objetivo é eliminar as células alteradas para que sejam produzidas novas células saudáveis. O tratamento pode-se dar por quimioterapia, transplante medular, terapia alvo-específica, imunoterapia, e depende do tipo de leucemia que afeta o paciente. O tempo de tratamento e etapas terapêuticas também dependem do tipo envolvido (INCA, 2021).

[038] As patentes e métodos existentes não consideram, a predição, diagnóstico e prognóstico de leucemia, considerando os agressividade, sobrevida e chances de recidiva dos pacientes. Há a necessidade de classificar os pacientes com alto risco de recidiva, sobrevida, considerando os diferentes a agressividade da leucemia. Estes fatores permitirão a escolha do tratamento, o

que impacta diretamente na sobrevida dos pacientes, acarretando em um menor custo para a saúde pública.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[039] Figura 1 - Gráfico de vulcão da expressão diferenciada de genes expressos comparando amostra normal e neoplásica da leucemia mieloide aguda. O foco da imagem está nos genes com expressão aumentada.

[040] Figura 2 - Gráfico de vulcão da expressão diferenciada de genes expressos comparando amostra normal e neoplásica da leucemia mieloide aguda. O foco da imagem está nos genes com expressão diminuída.

[041] Figura 3 - Gráfico analisando a quimiorresistência dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM.

[042] Figura 4 – Fluxograma.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

RNA-seq e dados de informações clínicas do Atlas do Genoma do Câncer (TCGA)

[043] Os pacotes TCGAbiolinks e Dseq2, software R/Biocondutor, foram utilizados para extrair dados genômicos e clínicos de ambos tecidos tumorais normais e neoplásicos para leucemia mieloide aguda pediátrica. Ainda, o software Geneinvestigator foi utilizado para comparação entre os subtipos moleculares. A coexpressão dos Genes Diferencialmente Expressos (GDEs) regulados positivamente e negativamente a partir dos perfis de expressão gênica foram combinados e identificados com um diagrama de Venn (<http://www.interactivenn.net>). $P < 0,05$ e um $\log_{2}FC \geq 1$ foram definidos como critérios de significância.

[044] A análise de sobrevida dos dados do TCGA foi realizada usando o *Survival module of the Tumor Immune Estimation Resource (TIMER)*, *Kmplot* (<https://kmplot.com>) e *Prediction of clinical outcomes from genomics (PRECOG)*. Os gráficos foram obtidos utilizando ambas as plataformas para explorar a associação entre os dados clínicos e a expressão gênica,

identificando o impacto na sobrevida dos pacientes.

[045] A Enciclopédia de Genes e Genomas de Quioto (KEGG) é um recurso de banco de dados para interpretação biológica de sequências de genomas e outros dados. As análises KEGG estavam disponíveis no banco de dados Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) v6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>), um recurso de dados composto por uma base de conhecimento integrada de biologia e ferramentas de análise para extrair informações biológicas significativas de grandes quantidades de genes e coleções de proteínas. O valor de $p < 0,05$ foi definido como significativo.

RESULTADOS OBTIDOS

[046] A presente invenção descreve um painel para prognóstico de leucemia mieloide aguda pediátrica que utiliza os perfis de expressão obtidos pelas análises de RNAseq, fornecendo informações acerca da natureza desses tumores e estratifica os resultados da sobrevida dos pacientes afetados pela doença.

[047] As análises foram realizadas utilizando dados disponibilizados nos bancos de dados TCGA e TARGET. Inicialmente os dados de RNAseq dos referidos bancos foram analisados separadamente comparando-se com os dados de células sanguíneas e medula óssea de pacientes sem a doença. Em seguida, análises de expressão diferencial foram realizadas, utilizando o software *TCGAbiolinks* e *Dseq2* no software R, permitindo a identificação dos genes aumentados e diminuídos, comparando as expressões entre os grupos.

[048] O perfil de expressão de mRNA total dos bancos de dados permitiu caracterizar os eventos de sinalização molecular. Após a identificação dos genes diferencialmente expressos (Figura 1 – 2), foram realizadas análises para confirmar a similaridade da expressão dos biomarcadores e parâmetros histopatológicos. O DAVID foi executado para a visualização das vias de associação, considerando os genes aumentados e diminuídos analisados pela expressão diferencial. Em seguida, as análises foram realizadas comparando-se a expressão dos genes nos pacientes adultos e pediátricos considerando os grupos de risco de gravidade da doença, leve, moderado e grave, e tempo de sobrevida livre da doença menor que um ano versus maior que cinco anos.

[049] As análises identificaram os genes exclusivos para o grupo de pacientes pediátricos tanto para gravidade da doença, quanto aqueles que estão associados negativamente na sobrevida. Dessa forma, foram identificados os genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM foram identificados na quimioresistência (Figura 3). O painel desenvolvido visa determinar os níveis de expressão gênica, alteração epigenética, polimorfismos e/ou mutações que possam interferir no prognóstico da leucemia mieloide aguda pediátrica.

VANTAGENS DA PATENTE

[050] A presente invenção descreve o método baseado em painel genético para a identificação de marcadores moleculares relacionados a predição do prognóstico do desenvolvimento da leucemia mieloide pediátrica aguda, com ênfase na sobrevida e agressividade da lesão. O método pode ser aplicado a pacientes susceptíveis e com histórico familiar, e outros casos que se façam pertinentes.

[051] Na presente invenção, a avaliação da expressão gênica é realizada por dados experimentais disponíveis no TARGET. A grande vantagem da invenção é a capacidade de esclarecer o risco individual de recidiva e sobrevida dos pacientes. Os valores das expressões dos genes supracitados permitem segregar os pacientes em grupos de alto e baixo risco para metástase e recidiva, impactando no tempo de sobrevida dos mesmos. Esses marcadores são de extrema importância para a prática clínica, já que permite estabelecer o prognóstico, fornecendo informações importantes para as estratégias terapêuticas mais adequadas às características moleculares individuais das neoplasias. O perfil de expressão dos painéis genéticos é utilizado para a predição do curso da leucemia mieloide pediátrica aguda, indicando a agressividade que impacta na sobrevida dos pacientes. A abordagem terapêutica a ser escolhida levará em consideração o perfil de expressão dos painéis, impactando no aumento da sobrevida e, como resultados indiretos, redução no tempo e nos custos do tratamento.

[052] A presente invenção apresenta vantagens como: capacidade de segregar os pacientes com alto risco, permitindo a escolha correta do tratamento, o que acarretará na maior sobrevida e menor custo de tratamento dos pacientes.

REIVINDICAÇÕES

1. Painel genético **caracterizado por** prever o diagnóstico, prognóstico e predição de neoplasias do sangue e medula óssea, a partir da detecção da expressão de um ou mais biomarcadores selecionados em um grupo consistindo dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM em que um aumento ou diminuição da expressão gênica de um ou mais dos biomarcadores, em comparação com um padrão, indicará uma recorrência, progressão ou metástase da doença.
2. Painel genético, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** análise de amostras biológicas.
3. Painel genético, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** detecção dos padrões dos níveis de expressão dos potenciais biomarcadores.
4. Painel genético, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** detecção em pacientes com leucemia mieloide pediátrica aguda no que diz respeito ao diagnóstico consistindo pela seleção dos A S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM.
5. Painel genético, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pela** detecção em pacientes com leucemia mieloide pediátrica aguda no que diz respeito à prognóstico utilizando os biomarcadores selecionados a partir do grupo que consiste S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM.

1/3

DESENHOS

FIGURA 01

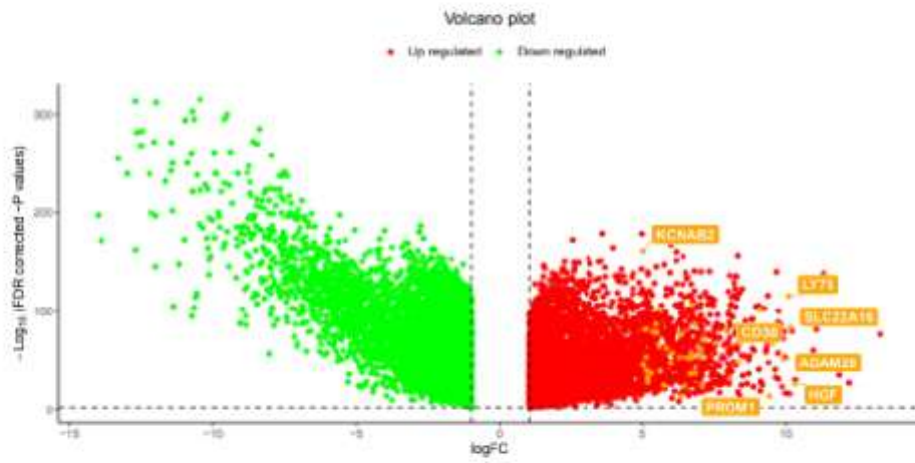


FIGURA 02

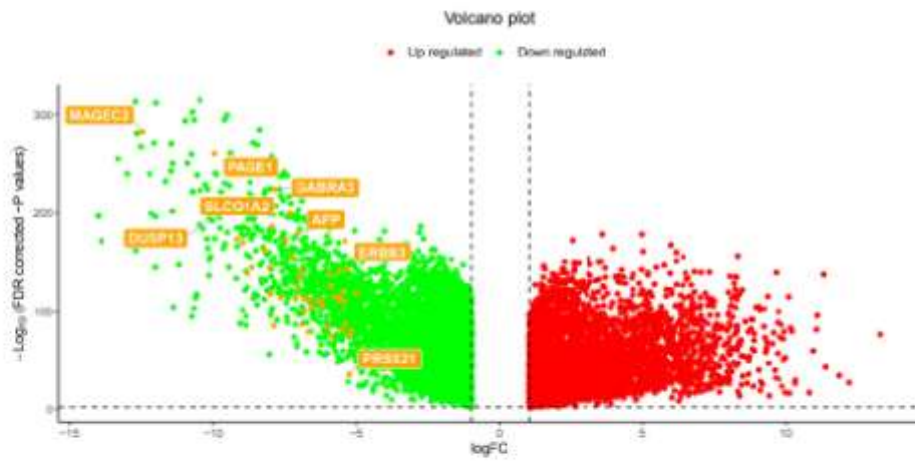
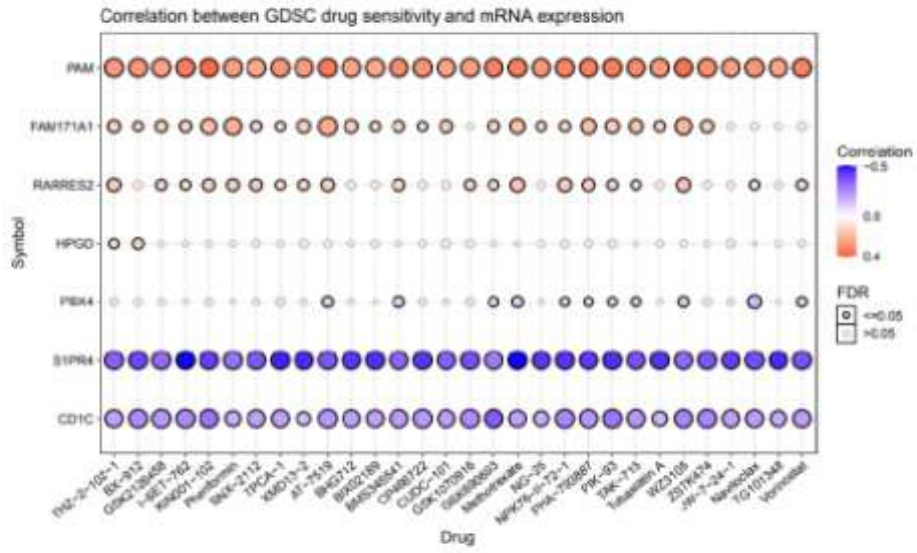
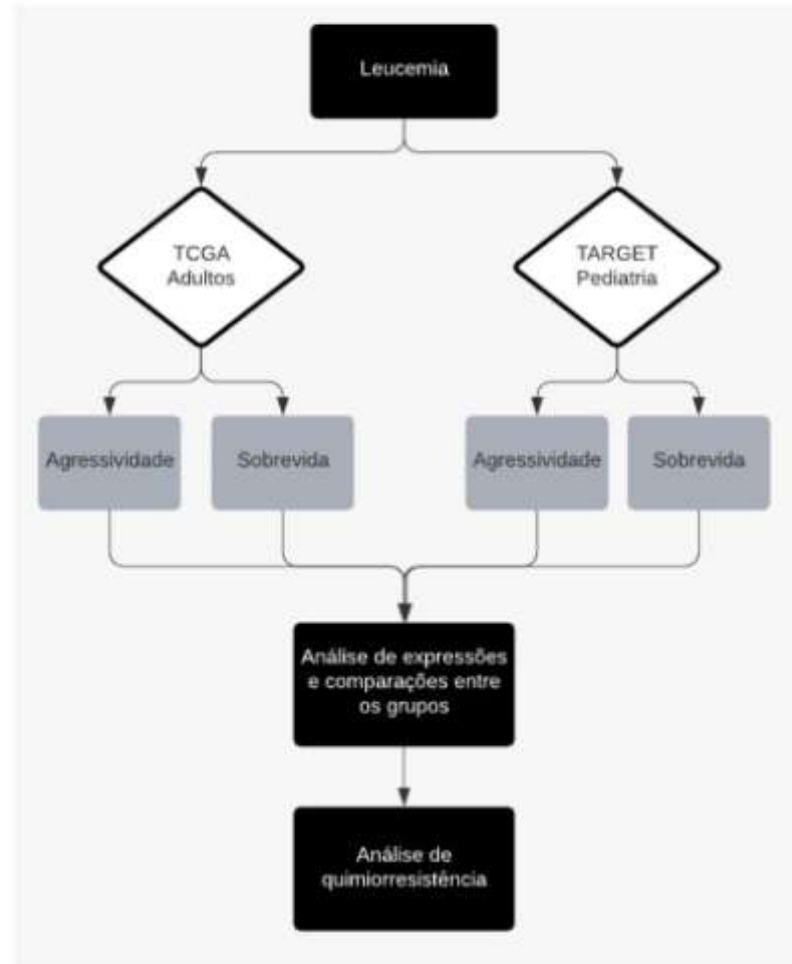


FIGURA 03



3/3

FIGURA 04



1/1

RESUMO**Painel genético para diagnóstico e prognóstico das leucemias agudas mieloides pediátricas**

Painel genético caracterizado pela detecção em pacientes com leucemia mieloide pediátrica aguda no que diz respeito a predição da leucemia mieloide aguda pediátrica utilizando os biomarcadores selecionados a partir do grupo que consiste S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM através do método da reivindicação 1. Painel genético para diagnóstico e prognóstico da leucemia mieloide pediátrica aguda baseado na expressão dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM 1. A presente invenção descreve um painel de marcadores genéticos que possuem potencial de diagnóstico e prognóstico, estratificando os resultados da agressividade e sobrevida dos pacientes afetados com leucemia mieloide pediátrica aguda.

5.2 CONHECENDO OS GENES ENVOLVIDOS NO PROGNÓSTICO DA LMA PEDIÁTRICA: REVISÃO DE LITERATURA.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) são um grande problema de saúde pública em nível mundial. Dentre tais, o câncer ganha visibilidade, consequência dos elevados casos e da alta mortalidade. Em 2020, por exemplo, a estimativa global do câncer foi de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes (SUNG et al., 2021).

É um grupo de mais de 100 doenças, com característica multigênica, resultante da ativação da expressão de um ou mais proto-oncogenes ou da modificação de genes supressores tumorais. Com isso, as células neoplásicas crescem de forma desordenada, com perda da apoptose, comprometendo órgãos e sistemas, apresentando particularidades segundo acometimento e faixa etária (KENTSIS, 2020).

Quanto a idade, o câncer infanto-juvenil acomete indivíduos de 0 a 19 anos, tendo como associação fatores genéticos herdados ou mutações adquiridas de causa incerta - não sendo, com isso, uma doença prevenível. É uma das principais causas de morte neste público, mas em números absolutos, é uma doença relativamente rara, possuindo algumas diferenças do público adulto, tais como: o tecido de origem é embrionário, com menor período de latência, maior agressividade e melhor resposta ao tratamento. O diagnóstico, muitas vezes, é realizado num momento tardio - consequência de um quadro clínico pouco específico, comum a outras doenças (INCA, 2020).

A leucemia é o câncer maior prevalência nas crianças, representando 1/3 de todas as neoplasias. Tal malignidade surge de mutações genéticas em células precursoras hematopoiéticas, comprometendo a maturação celular, sendo classificadas segundo a linhagem (mieloide ou linfoide) e o período de latência (agudo ou crônico). Dentre tais, a leucemia linfoide aguda de linfócitos B (LLA B) ocorre em maior número no público pediátrico (CONNELLY; STEVENS, 2021).

Atualmente, quando diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados, cerca de 80% das crianças e adolescentes atingidos podem ser curados. Sendo, portanto, de suma importância a realização de terapêuticas assertivas, permitindo menores chances de efeitos colaterais e recidivas (GRÖBNER et al., 2018).

Um dos motivos de falha no tratamento refere-se à incapacidade da terapêutica em atingir as modificações genéticas que iniciaram a produção do tecido neoplásico, como a alteração no gene supressor tumoral P53. Desta forma, faz-se necessário investigar as mutações relacionadas ao maior comprometimento terapêutico, permitindo a construção de conhecimento que favoreça um direcionamento terapêutico satisfatório e com maiores chances de cura, através dos aspectos preditivos para tal (LI et al., 2020b).

Assim sendo, a presente revisão surgiu para melhor compreender a relação existente entre modificação genética e prognóstico terapêutico no câncer, com enfoque nas leucemias agudas, com o intuito de aumentar a compreensão quanto à resposta ao tratamento e desfecho terapêutico. Por fim, a presente pesquisa objetivou revisar na literatura a correlação existente entre a expressão gênica e o prognóstico terapêutico das neoplasias malignas.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão de literatura dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM. Estes, segundo a patente Painel genético para diagnóstico e prognóstico das leucemias mieloides agudas pediátrica, apresentam forte relação com o prognóstico terapêutico de crianças com o diagnóstico de LMA. Para tal, utilizou-se as bases de dados BVS e PubMed, sem restrição quanto ao tempo e tipo de estudo. Os descritores utilizados foram leucemia pediátrica, câncer, neoplasia e seus correspondentes em língua inglesa, cruzados a partir do Operador Booleano “AND” com os genes supracitados.

Após a busca na base de dados realizou-se um fichamento dos artigos encontrados que continham, em seus respectivos resumos, termos que abordassem os descritores supracitados ou que estivessem relacionados com os mesmos, para facilitar a leitura e a inclusão dos trabalhos. Finalizada a coleta dos dados, os estudos dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, foram selecionados, e por fim foram analisados e apresentados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CD1C

Localizado no cromossomo 1q23.1, o CD1C codifica um membro da família CD1 de glicoproteínas transmembrana, que são estruturalmente relacionadas ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC). As proteínas CD1 medeiam a apresentação de antígenos, principalmente lipídicos e glicolipídicos, de origem própria ou microbiana às células T, apresentando ampla expressão em linfonodos (PARK; BENDELAC, 2000).

O CD1C, juntamente com o CD6, pode prever, com precisão, o prognóstico do carcinoma de células escamosas de cervical e do adenocarcinoma endocervical (LIU et al., 2020), sendo este também superexpresso em doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (HUDSON et al., 2017).

Quando analisada a expressão em células hematopoiéticas, tal gene apresenta, na LMA: 54% de detecção em células neoplásicas de adultos, e 45% de pacientes pediátricos. Quando referenciada a LLA B, a detecção ocorre em 71% dos adultos e 26% das crianças (LEPORE et al., 2014).

No que se refere à leucemia linfóide crônica (LLC), a imunidade inata, mediada pela ativação de células T restritas à família CD1, pode estar comprometida. Com isso, sua falta de expressão pode explicar o aumento da chance de infecção microbiana na neoplasia em questão (ZHENG et al., 2002).

PBX

Já o PBX homeobox 4 (PBX4), localizado no cromossomo 19, é um gene que codifica um membro da família de fatores de transcrição de leucemia de células pré-B. Essas proteínas desempenham papéis críticos no desenvolvimento embrionário e na diferenciação celular, mas com funções específicas ainda não determinadas (SAXENA et al., 2012; WAGNER et al., 2001).

Baixos níveis de expressão de PBX4 foram encontrados em amostras de pacientes com LLA, apresentando como característica uma regulação negativa. Tal achado pode estar relacionado a um fenótipo mais resistente (ROSALES-AVÍIA et al., 2011). Nos pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) a superexpressão de PBX4 pode desempenhar um papel oncogênico na patogênese da neoplasia (NAGEL et al., 2021).

FAM171A1

O FAM171A1, também conhecido como astropincina (APTN), é uma glicoproteína ligada ao desenvolvimento de resistência química, possuindo a possibilidade de regular a morfologia celular e o potencial de crescimento invasivo das células tumorais (RASILA et al., 2019).

A FAM171A1 apresenta íntima relação com a agressividade das células cancerosas. Tal gene é preferencialmente superexpresso no câncer de mama, resultando em baixa sobrevida geral das pacientes, por contribuir com a capacidade de invasão. Análises revelam que sua alta expressão correlaciona-se com assinaturas gênicas reguladas positivamente, envolvendo-se no ajuste das funções das células-tronco cancerígenas (BAO et al., 2019; SANAWAR et al., 2019).

Os níveis de expressão de FAM171A1 em amostras sem metástases em linfonodos foram maiores do que aqueles medidos em amostras metastáticas, podendo estar relacionado à metástase do câncer de mama. Assim, este gene surge como um novo alvo terapêutico para o câncer de mama, pois seu nível modula profundamente a agressividade das células neoplásicas (TIAN et al., 2020). Contudo, quando referenciado outras neoplasias, como o colangiocarcinoma intra-hepático, o gene FAM171A1 foi negativamente relacionado, podendo ter efeito supressor de tumor e melhor sobrevida (PENG et al., 2021).

HPGD

O gene 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase (HPGD) é responsável pelo metabolismo das prostaglandinas, que participam de uma variedade de processos metabólicos fisiológicos e patológicos, como inflamação, angiogênese e respostas patológicas. Está associado a alguns tipos de câncer, como colorretal, mama, próstata, bexiga e pulmão (DANIEL LÓPEZ¹, HERA VLAMAKIS¹, RICHARD LOSICK², 2008; HE et al., 2014; QI et al., 2017).

Tal gene é um supressor de tumor potencial no câncer de mama, modulando a sinalização do receptor de estrogênio. Sua regulação negativa pode aumentar a capacidade de migração e proliferação da neoplasia. Com isso, sua baixa expressão pode ser uma razão para o mau prognóstico de pacientes obesas com câncer de mama - resultado da maior taxa de recaída e mortalidade (WU et al., 2017).

Está envolvido nas etapas da carcinogênese, como proliferação, apoptose, migração, invasão e angiogênese, sendo sua alta expressão associada à doença metastática avançada.

Com isso, a inibição de HPGD pode fornecer oportunidades terapêuticas, especialmente no câncer de próstata avançado (VAINIO et al., 2011).

Ademais, sua regulação negativa promove a proliferação de células do câncer cervical, estando intimamente relacionado ao processo metabólico, à resposta a estímulos, à ligação a proteínas e à atividade catalítica (YAO et al., 2018).

PAM

O PAM está presente na maioria das neoplasias neuroendócrinas primárias, mas os níveis variam de acordo com o local. Sua imunorreatividade é maior nos tumores de baixo grau, mas não está relacionada ao tamanho ou estágio da malignidade. Sua coloração está associada a um risco aumentado de morte, independente do estágio, e menor duração da sobrevida entre os pacientes que morreram. Desta maneira, a imunocoloração PAM pode fornecer um método para identificar tumores com maior risco de progressão e, assim, fornecer informações prognósticas críticas (HORTON et al., 2020).

Este gene apresenta importante papel na progressão tumoral. Sua expressão é necessária para a angiogênese *in vitro* e a progressão do glioblastoma *in vivo*. Desta forma, a molécula passa a ser vista como alvo terapêutico contra o glioblastoma (SONI et al., 2020). No melanoma uveal o PAM pode ser um potencial oncogene e, portanto, marcador de metástases precoces e mau prognóstico (NESS et al., 2021).

A secreção de proteína PAM aumenta sob hipóxia, interferindo na expressão gênica. Com isso, alguns genes, em resposta, passam a ser regulados negativamente após o aumento da expressão de PAM (RAO; EIPPER; MAINS, 2021).

RARRES2

A proteína 2, que responde ao receptor de ácido retinóico (RARRES2) pode ser regulada negativamente ou positivamente, dependendo do tipo de neoplasia. Tal gene apresenta papel na adipogênese, na angiogênese, na função da pele, na atividade metabólica e na tumorigênese (SHIN; ZABEL; PACHYNSKI, 2018; ZABEL et al., 2005).

É um quimioatraente amplamente expresso em muitos tecidos, conhecido por recrutar leucócitos inatos. Apresenta como ação a supressão do crescimento do câncer de mama, correlacionada com desfecho de sobrevida ruim. Logo, restaurar ou aumentar seus níveis

dentro do microambiente tumoral pode ser eficaz, retardando ou revertendo a progressão da neoplasia (PACHYNSKI et al., 2019).

Também funciona como um supressor de tumor no carcinoma adrenocortical, por meio de um mecanismo imune dependente – ligado à três receptores, e independente – não requerendo o recrutamento de células imunes para ser executado. Sua superexpressão, *in vitro*, leva à redução da proliferação/invasão celular e à tumorigenicidade. Em comparação com tecidos adrenocorticais normais, a expressão da proteína RARRES2 foi significativamente menor em tumores benignos e ainda menor em amostras de carcinoma adrenocortical (LIU-CHITTENDEN et al., 2017). Níveis séricos mais elevados são associados à melhora da sobrevida global (LIU-CHITTENDEN et al., 2016).

S1PR4

Por fim, restrito ao sistema imunológico, o gene S1PR4 é expresso principalmente em células hematopoéticas e linfóides, desempenhando um papel vital na diferenciação de megacariócitos terminais em plaquetas (DILLMANN et al., 2015). Sua assinatura pode atuar como um biomarcador diagnóstico não invasivo para doença arterial coronariana obstrutiva e alguns tipos de neoplasia (MO et al., 2019).

Altamente expresso e hipometilado foi associado a um melhor prognóstico do carcinoma de células escamosas cervicais, apresentando maior taxa de sobrevivência, sugerindo seu papel na contenção da progressão da doença (MO et al., 2019; NEMA; SHRIVASTAVA; KUMAR, 2021).

Por estar ligada à progressão do câncer humano, promove a evolução do tumor mamário, limita a abundância de células T CD8+, favorece o câncer associado à colite; entretanto, reduz a metástase pulmonar e melhora a resposta à quimioterapia, em modelos camundongos. Sua ablação reduz o crescimento do tumor e melhora a quimioterapia por meio da expansão das células T CD8+ (OLESCH et al., 2020). Tal gene está fortemente associado aos linfócitos infiltrantes de tumor em todos os subtipos de câncer de mama, correlacionando-se com a infiltração tumoral de células imunes (NEMA; KUMAR, 2021).

Contudo, outros achados apresentam que o prognóstico para pacientes com alto nível de expressão de S1PR4 é melhor e pode ser fator preditivo adicional para pacientes com câncer de mama (REN et al., 2020).

CONCLUSÃO

Os achados apontam a correlação existente entre os genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM e o prognóstico terapêutico das neoplasias malignas. Dependendo do tipo de câncer, o mesmo gene pode favorecer ou desfavorecer desfecho, implicando em modificação de prognóstico, inclusive para resistência medicamentosa. Por fim, o presente trabalho evidencia que conhecer as mutações que levaram o início da neoplasia e entender suas interações com a terapêutica permite novos caminhos de tratamento com maiores chances de cura.

5.3 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE CRIANÇAS COM LEUCEMIA EM UM HOSPITAL DE MACEIÓ, ALAGOAS

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) são um grande problema de saúde pública, Dentre elas, destaca-se o câncer – conjunto de doenças caracterizadas pela multiplicação celular desenfreada e com perda da função (MILLER et al., 2019). Quando referenciado o câncer infantil, este acomete indivíduos entre 0 e 19 anos, sendo a principal causa de morte neste público (INCA, 2019).

A leucemia é a neoplasia mais comum do público pediátrico, sendo a leucemia linfoblástica aguda (LLA) o subtipo de maior ocorrência, com chances de cura variando segundo o nível de desenvolvimento da nação em que a criança está inserida, podendo alcançar até 90% nos países em desenvolvimento (BONILHA et al., 2022).

Por se tratar de uma doença com uma apresentação clínica pouco específica, muitas vezes o diagnóstico se dá de forma tardio, comprometendo o prognóstico do infante. Afinal, os sinais e sintomas de maior ocorrência (palidez, fadiga, hematomas, dores articulares, dentre outros) são, muitas vezes, confundidos com outras enfermidades (BRASIL, 2017).

A terapêutica antineoplásica se dá segundo o subtipo da leucemia – linfoblástica ou mieloblástica. Com isso, faz-se necessário o conhecimento da linhagem celular acometida, para posterior iniciação dos protocolos quimioterápicos. Vale salientar que, por não ser um tratamento capaz de selecionar apenas as células malignas, os efeitos adversos são frequentes, por afetar tecidos saudáveis, resultando em comprometimentos a curto, médio e longo prazo de órgãos e sistemas, com necessidade de acompanhamento e busca de reversão do quadro iniciado (HAJJAR et al., 2020).

Conhecer o perfil epidemiológico e sociodemográfico de crianças com câncer permite o conhecimento das manifestações clínicas, complicações oriundas ao tratamento, tempo entre diagnóstico e terapêutica, dentre outros. Tais informações permitem a formulação ou incremento de políticas públicas que visem maiores estruturações no que se refere o enfrentamento desta doença. Com isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil epidemiológico e sociodemográfico de crianças com leucemia em um hospital de referência da cidade de Maceió, AL.

METODOLOGIA

Estudo analítico observacional, de corte transversal, realizado na enfermaria oncológica pediátrica do Hospital Veredas - AL, no período de dezembro de 2021 a agosto de 2022.

Para composição da amostra foram selecionados indivíduos de ambos os sexos, com 0 a 19 anos, diagnosticados com LMA e LLA, que se encontravam hospitalizados na enfermaria oncológica pediátrica do Hospital Veredas. A amostragem da pesquisa se deu de forma não probabilística intencional, constituída pela demanda espontânea dos pacientes hospitalizados com diagnóstico de LLA e LMA. Como critério de inclusão utilizou-se todos os pacientes com idade de 0 a 19 anos, com diagnóstico histopatológico confirmado de LMA e LLA, que estivessem internos na enfermaria pediátrica do Hospital Veredas. Já os pacientes com presença de um segundo tumor ou que tenham realizado tratamento quimioterápico ou radioterápico prévios para outra neoplasia maligna fizeram parte do critério de exclusão.

Após assinatura do TCLE e TALE, aplicou-se um questionário semiestruturado, buscando coletar informações, tais como escolaridade, histórico de câncer na família, sintomas iniciais, renda familiar, dentre outros, para a confecção do perfil da amostra estudada. Já a análise de prontuário buscou coletar informações sobre a LMA e LLA, doenças pregressas, motivo da hospitalização atual, fase do tratamento antineoplásico, dentre outros.

Todos os dados coletados foram digitalizados no Jamovi 1.6.23, para Windows. Para testar a normalidade das amostras utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk, o nível de significância foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 27 pacientes, com idade média no momento do diagnóstico de 6,63 anos (desvio padrão de $\pm 4,47$ anos) e idade média no momento da coleta de dados de 7,93 anos (desvio padrão de $\pm 4,10$ anos), sendo 15 crianças (55,55%) do sexo masculino. Todos os pacientes eram previamente hígidos. Dentre os pacientes analisados, 1 (3,7%) apresentava Síndrome de Down, 1 (3,7%) apresentava autismo, 1 (3,7%) era gêmeo bivitelino e 2 (7,4%) crianças irmãs gêmeas univitelinas, ambas com diagnóstico de LLA B. Dentre os responsáveis pela criança, no momento da entrevista, 23 (85,2%) eram genitores - sendo 21 (91,3%) destes a mãe - e 4 (14,8%) apresentavam outro grau de parentesco.

Socialmente falando, muitas vezes a carga de cuidado fica direcionada para a mãe da criança, uma vez que esta abdica do emprego, organiza a dinâmica familiar e assume a assistência - na presença de adoecimento de seus filhos (FRANCINE; BULCÃO; BARBOSA, 2021).

Quanto ao histórico familiar de câncer, 7 (26%) pacientes confirmaram a presença de malignidade, sendo o tio(a) o parentesco de maior prevalência (57,14%). Contudo, apenas 3 pacientes relataram conhecer o tipo de neoplasia, sendo 2 (66%) apresentados como leucemia, e 1 (33%) como câncer de pâncreas. Demais achados encontram-se listados na tabela 3.

Tabela 3. Características sociodemográficas das crianças hospitalizadas com leucemia

| VARIÁVEIS | N | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| Sexo | | |
| Masculino | 15 | 55,55 |
| Feminino | 12 | 44,45 |
| Faixa etária | | |
| 1 a 4 anos | 8 | 29,6 |
| 5 a 9 anos | 10 | 37 |
| 10 a 14 anos | 8 | 29,6 |
| 15 a 19 anos | 1 | 3,7 |
| Município do nascimento | | |
| Capital | 2 | 7,4 |
| Região de Alagoas | 23 | 85,1 |
| Outro Estado | 2 | 7,4 |
| Município de Procedência | | |
| Capital | 2 | 7,4 |
| Região de Alagoas | 25 | 92,6 |
| Renda familiar | | |
| < 1 salário mínimo | 11 | 40,7 |
| 1 a 2 salários mínimos | 11 | 40,7 |
| >2 salários mínimos | 5 | 18,5 |
| Número de pessoas na casa | | |
| 2 | 1 | 7,4 |
| 3 a 5 | 17 | 62,9 |
| >5 | 9 | 33,3 |

Fonte: Dados da pesquisa.

Quando questionados sobre a rotina de estudos, 20 (74%) crianças encontravam-se afastadas da sala de aula, por causa da doença e do tratamento, 3 (11,1%) ainda não apresentavam rotina escolar, 3 (11,1%) possuíam uma rotina escolar a partir de atividades remotas e 1 (3,7%) frequentava a escola de forma assídua - vale destacar que este paciente já se encontrava no fim do tratamento. As crianças em tratamento antineoplásico enfrentam obstáculos no que se refere à continuidade ou iniciação da rotina escolar. Afinal, os longos períodos de internação, presença de complicações oriundas ao tratamento, superproteção

familiar, condições socioeconômicas restritas, dentre outros, resultam numa vulnerabilidade educacional (FERREIRA; CLÁUDIA; GONÇALVES, 2021).

No quesito escolaridade materna, 2 (7,4%) mães apresentavam superior completo, 5 (18,5%) mães apresentavam ensino médio completo, 1 (3,7%) ensino médio incompleto, 5 (18,5%) fundamental completo, 10 (37%) fundamental incompleto, 2 (3,7%) analfabetas, e em 2 (7,4%) das mães não foi possível classificar a escolaridade, pois a entrevista estava sendo feita com outro parente da criança. Quanto a escolaridade paterna, 6 (22,2%) pais possuíam ensino médio completo, 13 (48,1%) fundamental incompleto, 3 (11,1%) ensino médio incompleto, 1 (3,7%) analfabeto. Contudo, 4 (14,8%) pais não puderam ser classificados, pois o entrevistado não sabia informar.

O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 46 dias - sendo o menor e maior tempo respectivamente: 7 e 180 dias, como apresentado na tabela 2. Os dois maiores tempos entre primeiros sintomas e diagnóstico foram 150 e 180 dias, ambos com diagnóstico inicial errado de infecção, artrite e/ou febre reumática, com a realização do tratamento para tais achados. As mães consideraram demora no diagnóstico quando esse período foi ≥ 2 meses. Demais informações encontram-se listadas na tabela 4.

Tabela 4. Sintomas e diagnóstico

| VARIÁVEIS | N | % |
|--|----------|----------|
| Considera demora no diagnóstico | | |
| Sim | 8 | 29,6 |
| Não | 19 | 70,4 |
| Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico | | |
| < 1 mês | 11 | 40,7 |
| ≥ 1 mês | 14 | 51,9 |
| Não informado | 2 | 7,4 |
| Motivo da última internação | | |
| Neutropenia febril | 8 | 29,6 |
| Quimioterapia | 6 | 22,2 |
| Exames | 5 | 18,5 |
| Diagnóstico e indução | 3 | 11,1 |
| Gastroenterite | 3 | 11,1 |
| Hemotransfusão | 2 | 7,4 |

Fonte: Dados da pesquisa.

A demora no diagnóstico apresenta íntima relação com o nível socioeconômico dos familiares da criança e a região em que estes estão inseridos. Afinal, países desenvolvidos, com indivíduos esclarecidos, apresentam maior celeridade nos processos de atenção aos cuidados com a saúde, como maior disponibilidade de insumos e tecnologia para tal,

permitindo diagnósticos mais precoces e precisos (LORTET-TIEULENT et al., 2020). Quanto ao tipo de leucemia, 22 (81,5%) pacientes apresentaram o diagnóstico de LLA, sendo mais prevalente a do tipo B, acometendo 20 (90,9%) da amostra. A tabela 5 apresenta demais informações sobre a classificação das leucemias.

Tabela 5. Classificação das leucemias

| VARIÁVEIS | n | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Diagnóstico | | |
| LLA B | 20 | 74 |
| LLA T | 2 | 7,4 |
| LMA | 5 | 18,6 |
| Risco | | |
| Baixo | 0 | 0 |
| Intermediário | 9 | 33,3 |
| Alto | 7 | 25,9 |
| Não informado | 6 | 22,2 |
| Não se aplica (LMA) | 5 | 18,5 |
| Fase do tratamento | | |
| Indução | 8 | 29,6 |
| Intensificação | 3 | 11,1 |
| Consolidação | 3 | 11,1 |
| Manutenção | 10 | 37 |
| Reindução | 3 | 11,1 |
| Protocolo atual | | |
| BFM 2009 | 17 | 62,9 |
| NOPHO | 2 | 7,4 |
| Outros | 6 | 22,2 |
| Não informado | 2 | 7,4 |
| Recidiva | | |
| Sim | 4 | 14,8 |
| Não | 23 | 85,1 |
| DRM 15 | | |
| Negativa | 4 | 14,8 |
| Positiva | 11 | 40,7 |
| Entrevistado (a) antes dos 15 dias | 2 | 7,4 |
| Não Informado | 5 | 18,5 |
| Não se aplica (LMA) | 5 | 18,5 |
| DRM 33 | | |
| Positiva | 2 | 7,4 |
| Negativa | 11 | 40,7 |
| Entrevistado (a) antes dos 33 dias | 2 | 7,4 |
| Não Informado | 7 | 25,9 |
| Não se aplica (LMA) | 5 | 18,5 |

Fonte: Dados da pesquisa

Apenas 1 (3,7%) criança apresentava infiltração em SNC, segundo análise de prontuário, 1 (3,7%) criança foi transferida para outra instituição para continuidade de tratamento e 1 (3,7%) criança veio de outro estado com o tratamento previamente iniciado. Os sinais e sintomas iniciais que mais levaram à busca de diagnóstico foram: febre (37%),

dor/edema articular (33,3%), astenia (22,2%), palidez (18,5%) sangramento (14,8%), perda de peso (11,1%), adenomegalia (11,1%) e distensão abdominal (11,1%). Destaca-se que alguns pacientes apresentaram mais de um achado.

A DRM15 mostrou-se positiva em 11 (40,7%) crianças, sendo relacionada à resistência medicamentosa e piora do prognóstico (PAWINSKA-WASIKOWSKA et al., 2022). 1 (3,7%) dos pacientes precisou fazer radioterapia, em decorrência de infiltração em região testicular, tal achado extramedular apresenta íntima relação com a recidiva da doença, comprometendo o desfecho do paciente (DE JESUS et al., 2022). Dentre os participantes da amostra, 20 (74%) pacientes precisaram ser hospitalizados, com necessidade de interrupção do tratamento, como apresentado na tabela 4, sendo os principais achados: neutropenia febril (55%), necessidade de hemoderivados (25%), COVID-19 (20%), aplasia medular (20%) e sepse (15%). Vale ressaltar que, em alguns casos, o mesmo paciente apresentava mais de uma complicação com necessidade de hospitalização e/ou internações em diferentes períodos.

Quando avaliados os motivos de interrupção do tratamento nos pacientes previamente hospitalizados, para protocolo de indução, foram observadas: Síndrome ATRA, EAP, e hepatotoxicidade. Quanto à internação em UTI, 13 (48,1%) pacientes a fizeram, sendo sepse (38,45%) e aplasia medular (30,76%) os de maior acometimento. A tabela 6 apresenta dados sobre as internações e complicações.

Tabela 6. Internações e complicações

| VARIÁVEIS | n | % |
|---|----------|----------|
| Já internou por complicações? | | |
| Sim | 22 | 81,5 |
| Não | 5 | 18,5 |
| Já internou em UTI | | |
| Sim | 13 | 48,1 |
| Não | 14 | 51,9 |
| Já precisou interromper tratamento | | |
| Sim | 20 | 74 |
| Não | 7 | 26 |

Fonte: Dados da pesquisa

Quando questionados quanto à frequência com que o paciente se sentia indisposto, 15 (55,5%) pacientes responderam “nunca”, enquanto 12 (44,5%) pacientes responderam “às vezes”. No que tange a prática de atividade física, todos os acompanhantes referiram que a criança realizava apenas as atividades de vida diária (AVDs), assumindo, com isso, um

comportamento sedentário. Ademais, nenhum paciente realizou exercício físico nos últimos 12 meses.

No que se refere às crianças com recidiva, quando questionado à mãe sobre a demora no diagnóstico, 3 (75%) delas relataram que não houve demora para tal. Contudo, uma dessas crianças apresentou 45 dias entre os primeiros sintomas e início do tratamento. Este dado indica o quanto a percepção de tempo é relativa, podendo estar relacionada com o falta de conhecimento sobre a doença e a importância de um diagnóstico precoce para um bom prognóstico. Os demais achados encontram-se na tabela 7.

Tabela 7. Dados das crianças com recidiva

| | CRIANÇA 1 | CRIANÇA 2 | CRIANÇA 3 | CRIANÇA 4 |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| IDADE | 04 anos | 09 anos | 11 anos | 11 anos |
| SEXO | Masculino | Masculino | Masculino | Masculino |
| LEUCEMIA | LLA | LLA | LMA | LMA |
| CARIÓTIPO | S/C | S/A | S/A | S/A |
| INFILTRAÇÃO EM SNC | Negativo | Negativo | Negativo | Positivo |
| Nº DE INTERNAÇÕES | 25 dias | 39 dias | 14 dias | 18 dias |
| DIAS DE INTERNAÇÕES | 246 dias | 236 dias | 172 dias | 128 dias |
| DESFECHO | Óbito | Óbito | Óbito | Em tratamento |
| TEMPO ENTRE S-D | 7 dias | 7 dias | 60 dias | 45 dias |
| DEMORA S-D | Não | Não | Sim | Não |
| TEMPO ENTRE D-D | 811 dias | 1088 dias | 536 dias | 315 dias |

Fonte: Dados da pesquisa. Nº de internações: Número de vezes que a criança foi hospitalizada; Demora S-D: Questionamento feito ao acompanhante (Foi demorado o tempo entre primeiros sintomas e diagnóstico?); Tempo entre S-D: tempo contado em dias entre primeiros sintomas e diagnóstico; Tempo entre D-D: tempo contado em dias entre diagnóstico e desfecho, podendo ser o óbito ou dia da coleta; S/C: Sem crescimento; S/A: Sem alteração.

CONCLUSÃO

A investigação do perfil epidemiológico e sociodemográfico das crianças com leucemia num hospital de referência na cidade de Maceió revelou que a maioria das crianças era do sexo masculino com a faixa etária. O óbito ocorreu em 25,9% das crianças, sendo a sepse a principal causa de mortalidade. Diante disso, o estudo pode contribuir para a divulgação de conhecimento sobre a realidade do enfrentamento da neoplasia maligna no público infantojuvenil, possibilitando a formulação de melhores estratégias no que se refere o surgimento de complicações relacionadas ao tratamento do câncer.

6 CONCLUSÕES

- No que se refere à bioinformática, os genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM identificados no grupo de pacientes pediátricos tanto para gravidade da doença, quanto para a associação negativa na sobrevida da LMA;
- Quando analisada a quimiorresistência, para o tratamento da LMA, os genes FAM171A1, RARRES2 e PAM foram identificados, na análise da bioinformática;
- A revisão de literatura permitiu conhecer a relação dos genes S1PR4, PBX4, FAM171A1, RARRES2, HPGD, CD1C e PAM com a proteção, surgimento e prognóstico do câncer, apresentando poucos achados no que se refere as leucemias;
- A amostra do perfil epidemiológico e sociodemográfico foi composta por 27 pacientes, com idade média de 7,93 anos (desvio padrão de $\pm 4,10$ anos), sendo 15 crianças (55,55%) do sexo masculino;
- O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 46 dias - sendo o menor e maior tempo respectivamente: 7 e 180 dias;
- Os sinais e sintomas iniciais, de maior recorrência, que levaram à busca de diagnóstico foram: febre (37%), dor/edema articular (33,3%);
- Quanto ao tipo de leucemia, 22 (81,5%) pacientes apresentaram o diagnóstico de LLA, sendo mais prevalente a do tipo B, acometendo 20 (90,9%) crianças;
- Quando analisada a amostra, 7 (25,9%) crianças faleceram, no período da coleta de dados.

PROJETOS FUTUROS

Amostras de sangue periférico das crianças, que seriam descartadas após a realização dos exames de rotina, foram doadas pelo laboratório do hospital, previamente a assinatura do TCLE e TALE. O material está armazenado a 4°C até o início da extração de RNAm no Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

A análise do material biológico não está contemplada no presente trabalho. Pensando em projetos futuros, o material será analisado através do scRNA-seq para a identificação de marcadores moleculares relacionados à predição do prognóstico do desenvolvimento da leucemia pediátrica, com ênfase na sobrevida e agressividade da lesão.

REFERÊNCIAS

- ADAMO, Vincenzo; ANTONUZZO, Lorenzo; DANOVA, Marco; DE LAURENTIIS, Michelino; MARCHETTI, Paolo; PINTO, Carmine; ROSTI, Giovanni. Supportive therapies in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia and appropriate use of granulocyte colony-stimulating factors: a Delphi consensus statement. **Supportive Care in Cancer**, [S. l.], p. 9877–9888, 2022. ISSN: 14337339. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1007/s00520-022-07430-7.
- ALFADHLI, Suad; GHANEM, Aqeel A. M.; NIZAM, Rasheeba. Genome-wide differential expression reveals candidate genes involved in the pathogenesis of lupus and lupus nephritis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 55–64, 2016. ISSN: 1756185X. DOI: 10.1111/1756-185X.12745.
- ARORA, Mohit; KUMARI, Sarita; SINGH, Jay; CHOPRA, Anita; CHAUHAN, Shyam S. Downregulation of Brain Enriched Type 2 MAGEs Is Associated With Immune Infiltration and Poor Prognosis in Glioma. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 10, n. December, p. 1–18, 2020. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2020.573378.
- BAO, Chang; LU, Yunkun; CHEN, Jishun; CHEN, Danni; LOU, Weiyang; DING, Bisha; XU, Liang; FAN, Weimin. Exploring specific prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer. **Cell Death and Disease**, [S. l.], v. 10, n. 11, 2019. ISSN: 20414889. DOI: 10.1038/s41419-019-2043-x. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-019-2043-x>.
- BARETTA, Zora; MOCELLIN, Simone; GOLDIN, Elena; OLOPADE, Olufunmilayo I.; HUO, Dezheng. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (United States)**, [S. l.], v. 95, n. 40, 2016. ISSN: 15365964. ISBN: 0000000000. DOI: 10.1097/MD.0000000000004975.
- BENNATI, Elena; GIROLAMI, Francesca; SPAZIANI, Gaia; CALABRI, Giovanni Battista; FAVRE, Claudio; PARRINI, Iris; LUCÀ, Fabiana; TAMBURINI, Angela; FAVILLI, Silvia. Cardio-Oncology in Childhood: State of the Art. **Current Oncology Reports**, [S. l.], p. 1765–1777, 2022. ISSN: 15346269. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1007/s11912-022-01329-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01329-6>.
- BOCCIA, Ralph; GLASPY, John; CRAWFORD, Jeffrey; AAPRO, Matti. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? **The oncologist**, [S. l.], v. 27, n. 8, p. 625–636, 2022. ISSN: 1549490X. DOI: 10.1093/oncolo/oyac074.
- BONILHA, Thais A.; OBADIA, Danielle D. A.; VALVESON, Andressa C.; LAND, Marcelo G. P. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study. **Cancer Reports**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 1–6, 2022. ISSN: 25738348. DOI: 10.1002/cnr2.1452.
- BONSIGNORE, Patrizia; KUIPER, Johannes W. P.; ADRIAN, Jonas; GOOB, Griseldis; HAUCK, Christof R. CEACAM3—A Prim(at)e Invention for Opsonin-Independent Phagocytosis of Bacteria. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, n. February, p. 1–11,

2020. ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03160.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E, Temática. Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica [recurso eletrônico]. *[S. l.]*, p. 30, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/protocolo-de-diagnostico-precoce-do-cancer-pediatico.pdf> <http://docs.bvsalud.org/biblioref/coleciona-sus/2017/35752/35752-1262.pdf> http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_precoce_cance.

BRAY, Freddie; LAVERSANNE, Mathieu; WEIDERPASS, Elisabete; SOERJOMATARAM, Isabelle. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, *[S. l.]*, v. 127, n. 16, p. 3029–3030, 2021. ISSN: 10970142. DOI: 10.1002/cncr.33587.

BRYANT, Adam; PALMA, Catalina A.; JAYASWAL, Vivek; YANG, Yee W.; LUTHERBORROW, Mark; MA, David D. F. miR-10a is aberrantly overexpressed in Nucleophosmin1 mutated acute myeloid leukaemia and its suppression induces cell death. **Molecular Cancer**, *[S. l.]*, v. 11, n. 1, p. 8, 2012. ISSN: 14764598. DOI: 10.1186/1476-4598-11-8. Disponível em: <http://www.molecular-cancer.com/content/11/1/8>.

CALAZANS, Júlia Almeida; QUEIROZ, Bernardo Lanza. The adult mortality profile by cause of death in 10 Latin American countries (2000–2016). **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, *[S. l.]*, v. 44, p. 1–9, 2020. ISSN: 16805348. DOI: 10.26633/RPSP.2020.1.

CAO, Hongliang; HUANG, Shaojun; LIU, Aihua; CHEN, Zhidan. Up-regulated expression of miR-155 in human colonic cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, *[S. l.]*, v. 14, n. 3, p. 604–607, 2018. ISSN: 19984138. DOI: 10.4103/0973-1482.175432.

CHEUNG, Ronald S.; HUTCHINSON, Fred; SCIENCES, Health; HUTCHINSON, Fred; HUTCHINSON, Fred. HHS Public Access. *[S. l.]*, v. 106, n. 3, p. 335–344, 2018. DOI: 10.1007/s12185-017-2283-4.Recent.

CONNELLY, Shannon E.; STEVENS, Alexandra M. Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy. **Current oncology reports**, *[S. l.]*, v. 23, n. 2, p. 16, 2021. ISSN: 15346269. DOI: 10.1007/s11912-020-01009-3.

DANIEL LÓPEZ¹, HERA VLAMAKIS¹, RICHARD LOSICK², And Roberto Kolter. 基因的改变NIH Public Access. **Bone**, *[S. l.]*, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008. ISSN: 15378276. ISBN: 6176321972. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.11.081.Structure-Activity.

DAVIS, Lindsay; MILLS, Ken I.; ORCHARD, Kim H.; GUINN, Barbara Ann. Identification of genes whose expression overlaps age boundaries and correlates with risk groups in paediatric and adult acute myeloid leukaemia. **Cancers**, *[S. l.]*, v. 12, n. 10, p. 1–22, 2020. ISSN: 20726694. DOI: 10.3390/cancers12102769.

DE JESUS, Lisieux Eyer; DEKERMACHER, Samuel; RESENDE, Glaucia Campos; JUSTINIANO, Renata Rangel. Testicular involvement in pediatric acute lymphocytic leukemia: what to do about it? **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**, *[S. l.]*, v. 48, n. 6, p. 981–987, 2022. ISSN: 16776119. DOI:

10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0318.

DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA, Brown Patrick O.; TYAGI, Sanjay; KRAMER, F. R.; GROUP, Nature Publishing; DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA, Brown Patrick O. © 1997 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>. **Group**, [S. l.], v. 4, p. 303–308, 1996. ISSN: 1078-8956. ISBN: 1078-8956 (Print)r1078-8956 (Linking). DOI: 10.1038/nm0798-822. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585240>.

DICKINSON, A. M.; NORDEN, J. Non-HLA genomics: Does it have a role in predicting haematopoietic stem cell transplantation outcome? **International Journal of Immunogenetics**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 229–238, 2015. ISSN: 1744313X. DOI: 10.1111/iji.12202.

DILLMANN, Christina; MORA, Javier; OLESCH, Catherine; BRÜNE, Bernhard; WEIGERT, Andreas. S1PR4 is required for plasmacytoid dendritic cell differentiation. **Biological Chemistry**, [S. l.], v. 396, n. 6–7, p. 775–782, 2015. ISSN: 14374315. DOI: 10.1515/hsz-2014-0271.

EFENTAKIS, Panagiotis; ANDREADOU, Ioanna; ILIODROMITIS, Konstantinos E.; TRIPOSKIADIS, Filippos; FERDINANDY, Péter; SCHULZ, Rainer; ILIODROMITIS, Efstathios K. **Myocardial Protection and Current Cancer Therapy: Two Opposite Targets with Inevitable Cost**. [s.l.: s.n.]. ISSN: 14220067. ISBN: 3021072747. DOI: 10.3390/ijms232214121.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 20 abr. 2022.

FERREIRA, Silva; CLÁUDIA, Ana; GONÇALVES, Rodrigues. Acompanhamento pedagógico hospitalar às crianças com câncer em processo de alfabetização. [S. l.], v. 26, n. versão 2, 2021.

FRANCINE, Hellen; BULCÃO, Bruno; BARBOSA, Larissa De Oliveira. Artigo Original Perfil do acompanhante durante o adoecimento de crianças e adolescentes com câncer Caregiver profile during the process of illness in children and adolescents with cancer Perfil del cuidador durante el proceso de enfermedad de niños y adol. [S. l.], v. 10, n. 3, p. 370–380, 2021.

GHEYASI, Fatemeh; BARAZ, Shahram; MALEHI, Amal Saki; AHMADZADEH, Ahmad; SALEHI, Reza; VAISMORADI, Mojtaba. Effect of the walking exercise program on cancer-related fatigue in patients with acute myeloid leukemia undergoing chemotherapy. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 1661–1666, 2019. ISSN: 2476762X. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1661.

GIRI, Anil K. et al. Common variants in CLDN2 and MORC4 genes confer disease susceptibility in patients with chronic pancreatitis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–13, 2016. ISSN: 19326203. DOI: 10.1371/journal.pone.0147345.

GRÖBNER, Susanne N. et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. **Nature**, [S. l.], v. 555, n. 7696, p. 321–327, 2018. ISSN: 14764687. DOI: 10.1038/nature25480.

GRUNEWALD, T. G. P. et al. High steap1 expression is associated with improved outcome of ewing's sarcoma patients. **Annals of Oncology**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 2185–2190, 2012 a. ISSN: 15698041. DOI: 10.1093/annonc/mdr605. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr605>.

GRUNEWALD, Thomas G. P. et al. STEAP1 is associated with the invasive and oxidative stress phenotype of ewing tumors. **Molecular Cancer Research**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 52–65, 2012 b. ISSN: 15417786. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0524.

HAGOP KANTARJIAN GUILLERMO GARCIA-MANERO HUI YANG, Shao-Qing Kuang Susan O'Brien Deborah Thomas. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–7, 2005. ISSN: 15378276. ISBN: 6176321972. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.

HAJJAR, Ludhmila Abrahão et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 115, n. 5, p. 1006–1043, 2020. ISSN: 0066-782X. DOI: 10.36660/abc.20201006.

HAN, Lijie et al. Post-remission measurable residual disease directs treatment choice and improves outcomes for patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in CR1. **International Journal of Hematology**, [S. l.], p. 892–901, 2022. ISSN: 18653774. DOI: 10.1007/s12185-022-03441-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03441-6>.

HE, Jing et al. SLC34A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms. **Oncogene**, [S. l.], v. 39, n. 13, p. 2658–2675, 2020. ISSN: 14765594. DOI: 10.1038/s41388-020-1181-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-020-1181-z>.

HE, Na; ZHENG, Hong; LI, Pei; ZHAO, Yanrui; ZHANG, Wei; SONG, Fengju; CHEN, Kexin. miR-485-5p binding site SNP rs8752 in HPGD gene is associated with breast cancer risk. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 7, 2014. ISSN: 19326203. ISBN: 0930700104. DOI: 10.1371/journal.pone.0102093.

HE, Yun et al. Critical function of Bmx/Etk in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 116, n. 9, p. 2344–2355, 2006. ISSN: 00219738. DOI: 10.1172/JCI28123.

HELMINK, Austin; ATIYA, Samir; MARTINEZ DUARTE, Ernesto. Pulmonary Alveolar Microlithiasis: A Unique Case of Familial PAM Complicated by Transplant Rejection. **Case Reports in Pathology**, [S. l.], v. 2021, p. 1–4, 2021. ISSN: 2090-6781. DOI: 10.1155/2021/6674173.

HENNIGS, Jan K. et al. Subcellular Compartmentalization of Survivin is Associated with Biological Aggressiveness and Prognosis in Prostate Cancer. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. ISSN: 20452322. ISBN: 4159802060. DOI: 10.1038/s41598-020-60064-9.

HONG, Guoju; QIU, Heng; WANG, Chao; JADHAV, Gaurav; WANG, Haibin; TICKNER, Jennifer; HE, Wei; XU, Jiake. The Emerging Role of MORC Family Proteins in Cancer Development and Bone Homeostasis. **Journal of Cellular Physiology**, [S. l.], v. 232, n. 5, p. 928–934, 2017. ISSN: 10974652. DOI: 10.1002/jcp.25665.

HORTON, Timothy M. et al. PAM staining intensity of primary neuroendocrine neoplasms is a potential prognostic biomarker. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020. ISSN: 20452322. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1038/s41598-020-68071-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68071-6>.

HUANG, Fengyan et al. SLC34A2 up-regulation and SLC4A4 down-regulation correlates with invasion, metastasis, and the MAPK signaling pathway in papillary thyroid carcinomas. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 12, n. 18, p. 5439–5453, 2021. ISSN: 18379664. DOI: 10.7150/jca.56730.

HUANG, Furong; GUANG, Peiwen; LI, Fucui; LIU, Xuewen; ZHANG, Weimin; HUANG, Wendong. AML, ALL, and CML classification and diagnosis based on bone marrow cell morphology combined with convolutional neural network: A STARD compliant diagnosis research. **Medicine**, [S. l.], v. 99, n. 45, p. e23154, 2020. ISSN: 15365964. ISBN: 0000000000. DOI: 10.1097/MD.00000000000023154.

HUBERT, Rene S. et al. STEAP: A prostate-specific cell-surface antigen highly expressed in human prostate tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 96, n. 25, p. 14523–14528, 1999. ISSN: 00278424. ISBN: 1101012210001. DOI: 10.1073/pnas.96.25.14523.

HUDSON, Marie; BERNATSKY, Sasha; COLMEGNA, Ines; LORA, Maximilien; PASTINEN, Tomi; KLEIN OROS, Kathleen; GREENWOOD, Celia M. T. Novel insights into systemic autoimmune rheumatic diseases using shared molecular signatures and an integrative analysis. **Epigenetics**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 433–440, 2017. ISSN: 15592308. DOI: 10.1080/15592294.2017.1303581. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1303581>.

HUO, Shu Fen et al. STEAP1 facilitates metastasis and epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via the JAK2/STAT3 signaling pathway. **Bioscience Reports**, [S. l.], v. 40, n. 6, p. 1–10, 2020. ISSN: 15734935. DOI: 10.1042/BSR20193169.

INCA. **ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer**. 6^a edição ed., [s.l.: s.n.]. 114 p. ISBN: 9788573183948.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva-. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

ISHIHARA, Mikiya et al. MAGE-A4, NY-ESO-1 and SAGE mRNA expression rates and co-expression relationships in solid tumours. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 1–8, 2020. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-020-07098-4.

JARBOE, John S.; DUTTA, Shilpa; VELU, Sadanandan E.; WILLEY, Christopher D. Mini-review: bmx kinase inhibitors for cancer therapy. **Recent patents on anti-cancer drug discovery**, United Arab Emirates, v. 8, n. 3, p. 228–238, 2013. ISSN: 2212-3970 (Electronic). DOI: 10.2174/15748928113089990043.

Ji, Liang et al. Knockout of MTF1 inhibits the epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 9, n. 24, p. 4578–4585, 2018. ISSN: 18379664.

ISBN: 8645186672942. DOI: 10.7150/jca.28040.

JIANG, Wei; YAO, Feng; HE, Jing; LV, Bihong; FANG, Wentao; ZHU, Weidong; HE, Guangming; CHEN, Jianzhong; HE, Jianming. Downregulation of VGLL4 in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. **Tumor Biology**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 1289–1297, 2015. ISSN: 14230380. DOI: 10.1007/s13277-014-2701-7.

JIAO, Shi; LI, Chuanchuan; HAO, Qian; MIAO, Haofei; ZHANG, Lei; LI, Lin; ZHOU, Zhaocai. VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer. **Nature Communications**, [S. l.], v. 8, 2017. ISSN: 20411723. DOI: 10.1038/ncomms14058.

JIAO, Zhi; HUANG, Lei; SUN, Jiali; XIE, Jie; WANG, Tiantian; YIN, Xiu; ZHANG, Haozheng; CHEN, Jie. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1 expression promotes ovarian cancer metastasis by aiding progression of epithelial-to-mesenchymal transition. **Histochemistry and Cell Biology**, [S. l.], v. 154, n. 2, p. 215–230, 2020. ISSN: 1432119X. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1007/s00418-020-01877-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01877-7>.

KASHIMA, Yukie; SAKAMOTO, Yoshitaka; KANEKO, Keiya; SEKI, Masahide; SUZUKI, Yutaka; SUZUKI, Ayako. Single-cell sequencing techniques from individual to multiomics analyses. **Experimental and Molecular Medicine**, [S. l.], v. 52, n. 9, p. 1419–1427, 2020. ISSN: 20926413. DOI: 10.1038/s12276-020-00499-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-020-00499-2>.

KENTSIS, Alex. Why do young people get cancer? **Pediatr Blood Cancer**, [S. l.], v. 67, 2020. ISBN: 2163684814. DOI: 10.1002/pbc.28335.Why.

KHAIRNAR, Shraddha I.; KULKARNI, Yogesh A.; SINGH, Kavita. Cardiotoxicity linked to anticancer agents and cardioprotective strategy. **Archives of Pharmacal Research**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 704–730, 2022. ISSN: 19763786. DOI: 10.1007/s12272-022-01411-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01411-4>.

KONG, William; HE, Lili; COPPOLA, Marc; GUO, Jianping; ESPOSITO, Nicole N.; COPPOLA, Domenico; CHENG, Jin Q. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 285, n. 23, p. 17869–17879, 2010. ISSN: 1083351X. DOI: 10.1074/jbc.M110.101055.

LAWAL, Bashir; LEE, Ching Yu; MOKGAUTSI, Ntlotlang; SUMITRA, Maryam Rachmawati; KHEDKAR, Harshita; WU, Alexander T. H.; HUANG, Hsu Shan. mTOR/EGFR/iNOS/MAP2K1/FGFR/TGFB1 Are Druggable Candidates for N-(2,4-Difluorophenyl)-2',4'-Difluoro-4-Hydroxybiphenyl-3-Carboxamide (NSC765598), With Consequent Anticancer Implications. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 11, n. March, p. 1–23, 2021. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2021.656738.

LEE, Anna K.; POTTS, Patrick Ryan. A Comprehensive Guide to the MAGE Family of Ubiquitin Ligases. **Journal of Molecular Biology**, [S. l.], v. 429, n. 8, p. 1114–1142, 2017. ISSN: 10898638. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.03.005.

LEE, Michelle V. et al. BRCA-associated cancers: Role of imaging in screening, diagnosis,

and management. **Radiographics**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 1005–1023, 2017. ISSN: 15271323. DOI: 10.1148/rg.2017160144.

LEPORE, Marco et al. A novel self-lipid antigen targets human T cells against CD1c+ leukemias. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 211, n. 7, p. 1363–1377, 2014. ISSN: 15409538. DOI: 10.1084/jem.20140410.

LEUNG, Keith; SAIF, Muhammad Wasif. BRCA-associated pancreatic cancer: the evolving management. **JOP : Journal of the pancreas**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 149–51, 2013. ISSN: 1590-8577. DOI: 10.6092/1590-8577/1462. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474559>.

LEVAN, Kristina; MEHRYAR, Matin; MATEOIU, Constantina; ALBERTSSON, Per; BÄCK, Tom; SUNDFELDT, Karin. Immunohistochemical evaluation of epithelial ovarian carcinomas identifies three different expression patterns of the MX35 antigen, NaPi2b. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-017-3289-2.

LI, Chunyu; LONG, Qizhong; ZHANG, Danni; LI, Jun; ZHANG, Xianming. Identification of a four-gene panel predicting overall survival for lung adenocarcinoma. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 1–16, 2020 a. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-020-07657-9.

LI, Jingyuan; RAN, Qijie; XU, Biao; LUO, Xiaojing; SONG, Senhua; XU, Dehong; ZHANG, Xinhua. Role of CD25 expression on prognosis of acute myeloid leukemia: A literature review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 1–11, 2020 b. ISSN: 19326203. ISBN: 1111111111. DOI: 10.1371/journal.pone.0236124. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236124>.

LI, Rong et al. A comprehensive analysis of the MAGE family as prognostic and diagnostic markers for hepatocellular carcinoma. **Genomics**, [S. l.], v. 112, n. 6, p. 5101–5114, 2020 c. ISSN: 10898646. DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.09.026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.026>.

LIANG, Zehua; HE, Yuquan; HU, Xin. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 18, 2022. ISSN: 14220067. DOI: 10.3390/ijms231810617.

LIGGINS, Amanda P.; COOPER, Christopher D. O.; LAWRIE, Charles H.; BROWN, Philip J.; COLLINS, Graham P.; HATTON, Chris S.; PULFORD, Karen; BANHAM, Alison H. MORC4, a novel member of the MORC family, is highly expressed in a subset of diffuse large B-cell lymphomas. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 138, n. 4, p. 479–486, 2007. ISSN: 00071048. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06680.x.

LIN, George Guan-hua; SCOTT, Jeffrey G. 一价铜生化的亲和力测定标准NIH Public Access. [S. l.], v. 100, n. 2, p. 130–134, 2012. ISSN: 15378276. ISBN: 8585348585. DOI: 10.1016/j.pestbp.2011.02.012. Investigations.

LIN, J. et al. Arresting of miR-186 and releasing of H19 by DDX43 facilitate tumorigenesis and CML progression. **Oncogene**, [S. l.], v. 37, n. 18, p. 2432–2443, 2018. ISSN: 14765594. DOI: 10.1038/s41388-018-0146-y.

LIN, Jiang et al. DDX43 promoter is frequently hypomethylated and may predict a favorable outcome in acute myeloid leukemia. **Leukemia Research**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 601–607, 2014. ISSN: 18735835. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.02.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2014.02.012>.

LISSAT, Andrej et al. Other (Non-cns/testicular) extramedullary localizations of childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma—a report from the all-rez study group. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 22, 2021. ISSN: 20770383. DOI: 10.3390/jcm10225292.

LIU-CHITTENDEN, Y. et al. RARRES2 functions as a tumor suppressor by promoting β -catenin phosphorylation/degradation and inhibiting p38 phosphorylation in adrenocortical carcinoma. **Oncogene**, [S. l.], v. 36, n. 25, p. 3541–3552, 2017. ISSN: 14765594. ISBN: 3014965049. DOI: 10.1038/onc.2016.497.

LIU-CHITTENDEN, Yi; PATEL, Dhaval; GASKINS, Kelli; GIORDANO, Thomas J.; ASSIE, Guillaume; BERTHERAT, Jerome; KEBEBEW, Electron. Serum RARRES2 Is a prognostic marker in patients with adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 101, n. 9, p. 3345–3352, 2016. ISSN: 19457197. DOI: 10.1210/jc.2016-1781.

LIU, Jinhui; WU, Zhipeng; WANG, Yichun; NIE, Sipei; SUN, Rui; YANG, Jing; CHENG, Wenjun. A prognostic signature based on immune-related genes for cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 88, n. August, p. 106884, 2020. ISSN: 18781705. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106884. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106884>.

LIU, Liguu; YANG, Yi; ZHOU, Xueming; YAN, Xuebing; WU, Zhenqian. Solute carrier family 34 member 2 overexpression contributes to tumor growth and poor patient survival in colorectal cancer. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 99, n. September 2017, p. 645–654, 2018. ISSN: 19506007. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.124. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.124>.

LIU, Maobai; CHENG, Xitong; NI, Ruping; ZHENG, Bin; HUANG, Shunmin; YANG, Jing. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A frequency network meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 13, n. September, p. 1–12, 2022. ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1006860.

LIU, Xin; YE, Qing; ZHAO, Xi Pin; ZHANG, Peng Bo; LI, Si; LI, Rong Qing; ZHAO, Xi Long. RAS mutations in acute myeloid leukaemia patients: A review and meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 489, n. August, p. 254–260, 2019. ISSN: 18733492. DOI: 10.1016/j.cca.2018.08.040.

LONG, Mei Jing; WU, Fu Xia; LI, Pu; LIU, Min; LI, Xin; TANG, Hua. MicroRNA-10a targets CHL1 and promotes cell growth, migration and invasion in human cervical cancer cells. **Cancer Letters**, [S. l.], v. 324, n. 2, p. 186–196, 2012. ISSN: 03043835. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.022.

LORTET-TIEULENT, Joannie; GEORGES, Damien; BRAY, Freddie; VACCARELLA, Salvatore. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development.

International Journal of Cancer, [*S. l.*], v. 147, n. 11, p. 3029–3036, 2020. ISSN: 10970215. DOI: 10.1002/ijc.33114.

MA, Ning; XU, Hua-En; LUO, Zhifen; ZHOU, Jianwei; ZHOU, Yun; LIU, Mingyue. Expression and significance of DDX43 in lung adenocarcinoma. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, Pakistan, v. 30, n. 4(Suppl.), p. 1491–1496, 2017. ISSN: 1011-601X (Print).

MA, Xiaotu et al. Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours. **Nature**, [*S. l.*], v. 555, n. 7696, p. 371–376, 2018. ISSN: 14764687. DOI: 10.1038/nature25795.

MALICKA, Iwona; KOWALUK, Aleksandra; WOŹNIEWSKI, Marek. Does daily physical activity level determine the physical efficiency of children after treatment of leukemia? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [*S. l.*], v. 17, n. 1, 2020. ISSN: 16604601. DOI: 10.3390/ijerph17010307.

MANN, Karen M. et al. Sleeping Beauty mutagenesis reveals cooperating mutations and pathways in pancreatic adenocarcinoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [*S. l.*], v. 109, n. 16, p. 5934–5941, 2012. ISSN: 10916490. DOI: 10.1073/pnas.1202490109.

MANN, Mati; MEHTA, Arnav; ZHAO, Jimmy L.; LEE, Kevin; MARINOV, Georgi K.; GARCIA-FLORES, Yvette; BALTIMORE, David. An NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses. **Nature Communications**, [*S. l.*], v. 8, n. 1, 2017. ISSN: 20411723. ISBN: 4146701700972. DOI: 10.1038/s41467-017-00972-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00972-z>.

MARTELANGE, V.; DE SMET, C.; DE PLAEN, E.; LURQUIN, C.; BOON, T. Identification on a human sarcoma of two new genes with tumor-specific expression. **Cancer Research**, [*S. l.*], v. 60, n. 14, p. 3848–3855, 2000. ISSN: 00085472.

MATHIEU, Morgan G.; LINLEY, Adam J.; REEDER, Stephen P.; BADOUAL, Cécile; TARTOUR, Eric; REES, Robert C.; MCARDLE, Stéphanie E. B. HAGE, a cancer/testis antigen expressed at the protein level in a variety of cancers. **Cancer Immunity**, [*S. l.*], v. 10, n. November 2009, p. 1–8, 2010. ISSN: 14249634.

MILLER, Kimberly D.; NOGUEIRA, Leticia; MARIOTTO, Angela B.; ROWLAND, Julia H.; YABROFF, K. Robin; ALFANO, Catherine M.; JEMAL, Ahmedin; KRAMER, Joan L.; SIEGEL, Rebecca L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [*S. l.*], v. 69, n. 5, p. 363–385, 2019. ISSN: 0007-9235. DOI: 10.3322/caac.21565.

MO, Xian Gang et al. NCF2, MYO1F, S1PR4, and FCN1 as potential noninvasive diagnostic biomarkers in patients with obstructive coronary artery: A weighted gene co-expression network analysis. **Journal of Cellular Biochemistry**, [*S. l.*], v. 120, n. 10, p. 18219–18235, 2019. ISSN: 10974644. DOI: 10.1002/jcb.29128. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.29128>.

MU, Haiqi; XIANG, Luxia; LI, Shaoxun; RAO, Dapang; WANG, Shuaibin; YU, Kaiyuan. MiR-10a functions as a tumor suppressor in prostate cancer via targeting KDM4A. **Journal**

of **Cellular Biochemistry**, [S. l.], v. 120, n. 4, p. 4987–4997, 2019. ISSN: 10974644. DOI: 10.1002/jcb.27774.

NAGEL, Stefan; POMMERENKE, Claudia; MEYER, Corinna; MACLEOD, Roderick A. F.; DREXLER, Hans G. Establishment of the TALE-code reveals aberrantly activated homeobox gene PBX1 in Hodgkin lymphoma. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 16, n. 2 February, p. 1–23, 2021. ISSN: 19326203. ISBN: 1111111111. DOI: 10.1371/journal.pone.0246603. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246603>.

NARIMAN-SALEH-FAM, Ziba; SAADATIAN, Zahra; DARAEI, Abdolreza; MANSOORI, Yaser; BASTAMI, Milad; TAVAKKOLI-BAZZAZ, Javad. The intricate role of miR-155 in carcinogenesis: Potential implications for esophageal cancer research. **Biomarkers in Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 147–159, 2019. ISSN: 17520371. DOI: 10.2217/bmm-2018-0127.

NARIMANI, Manizheh; SHARIFI, Mohammadreza; JALILI, Ali. <p>Knockout Of BIRC5 Gene By CRISPR/Cas9 Induces Apoptosis And Inhibits Cell Proliferation In Leukemic Cell Lines, HL60 And KG1</p>. **Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy**, [S. l.], v. Volume 9, p. 53–61, 2019. ISSN: 1179-9889. ISBN: 9891837718. DOI: 10.2147/blctt.s230383.

NEMA, Rajeev; KUMAR, Ashok. Sphingosine-1-Phosphate Catabolizing Enzymes Predict Better Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer Patients and Correlates With Tumor-Infiltrating Immune Cells. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [S. l.], v. 8, n. June, p. 1–13, 2021. ISSN: 2296889X. DOI: 10.3389/fmolb.2021.697922.

NEMA, Rajeev; SHRIVASTAVA, Ashutosh; KUMAR, Ashok. Prognostic role of lipid phosphate phosphatases in non-smoker, lung adenocarcinoma patients. **Computers in Biology and Medicine**, [S. l.], v. 129, n. October 2020, p. 104141, 2021. ISSN: 18790534. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104141. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104141>.

NESS, Charlotte; KATTA, Kirankumar; GARRED, Øystein; KUMAR, Theresa; OLSTAD, Ole Kristoffer; PETROVSKI, Goran; MOE, Morten C.; NOER, Agate. Integrated differential DNA methylation and gene expression of formalin-fixed paraffin-embedded uveal melanoma specimens identifies genes associated with early metastasis and poor prognosis. **Experimental Eye Research**, [S. l.], v. 203, n. April 2020, 2021. ISSN: 10960007. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108426.

NETO, Nelson Hamerschlak; RIBEIRO, Andreza Alice Feitosa; GUENDELMANN, Rafael; KALIKS, Aliosha; SANTOS, Valéria Armentano Dos. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. **Albert Einstein**, [S. l.], p. 516, 2013. Disponível em: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>.

NGUYEN, Mike; JACOBSON, Tate; TORRES, Javier; WANN, Alysson. Potential reduction of hospital stay length with outpatient management of low-risk febrile neutropenia in a regional cancer center. **Cancer Reports**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 2–5, 2021. ISSN: 25738348. DOI: 10.1002/cnr2.1345.

NORÉN, Elisabeth; VERMA, Deepti; SÖDERKVIST, Peter; WEISSELBERG, Tilman;

SÖDERMAN, Jan; LOTFI, Kourosh; ALMER, Sven. Single nucleotide polymorphisms in MORC4, CD14, and TLR4 are related to outcome of allogeneic stem cell transplantation. **Annals of Transplantation**, [*S. l.*], v. 21, p. 56–67, 2016. ISSN: 14259524. DOI: 10.12659/AOT.895389.

O'DONNELL, Margaret R. et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2017: Clinical practice guidelines in oncology. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, [*S. l.*], v. 15, n. 7, p. 926–957, 2017. ISSN: 15401413. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0116.

OLESCH, Catherine et al. S1PR4 ablation reduces tumor growth and improves chemotherapy via CD8+ T cell expansion. **Journal of Clinical Investigation**, [*S. l.*], v. 130, n. 10, p. 5461–5476, 2020. ISSN: 15588238. DOI: 10.1172/JCI136928.

OPARINA, Nina; ERLANDSSON, Malin C.; BEDING, Anna Fäldt; PARRIS, Toshima; HELOU, Khalil; KARLSSON, Per; EINBEIGI, Zakaria; BOKAREWA, Maria I. Prognostic significance of birc5/survivin in breast cancer: Results from three independent cohorts. **Cancers**, [*S. l.*], v. 13, n. 9, p. 1–16, 2021. ISSN: 20726694. DOI: 10.3390/cancers13092209.

PACHYNSKI, Russell K. et al. Chemerin suppresses breast cancer growth by recruiting immune effector cells into the tumor microenvironment. **Frontiers in Immunology**, [*S. l.*], v. 10, n. MAY, p. 1–15, 2019. ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00983.

PARK, Se Ho; BENDELAC, Albert. CD1-restricted T-cell responses and microbial infection. **Nature**, [*S. l.*], v. 406, n. 6797, p. 788–792, 2000. ISSN: 00280836. DOI: 10.1038/35021233.

PAWINSKA-WASIKOWSKA, Katarzyna et al. Go with the Flow—Early Assessment of Measurable Residual Disease in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to ALL IC-BFM2009. **Cancers**, [*S. l.*], v. 14, n. 21, p. 5359, 2022. ISSN: 20726694. DOI: 10.3390/cancers14215359.

PENG, Yuming; MENG, Guohao; SHENG, Xinyi; GAO, Hongqiang. Transcriptome and DNA methylation analysis reveals molecular mechanisms underlying intrahepatic cholangiocarcinoma progression. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [*S. l.*], v. 25, n. 13, p. 6373–6387, 2021. ISSN: 15821838. DOI: 10.1111/jcmm.16615.

PEREIRA CAMPOS DOS SANTOS, Hebert Luan; MELO MACIEL, Fernanda Beatriz; SILVA DE OLIVEIRA, Rian. Internações Hospitalares por Neoplasias no Brasil, 2008-2018: Gastos e Tempo de Permanência. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [*S. l.*], v. 66, n. 3, 2020. ISSN: 0034-7116. ISBN: 0000000264. DOI: 10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n3.992.

PILARSKI, Robert. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, [*S. l.*], n. 39, p. 79–86, 2019. ISSN: 1548-8748. DOI: 10.1200/edbk_238977.

PIÑA, Pamela et al. Comparison of Patients' Phenotypes, Guideline-Directed Recommendations Compliance and Rates of Cardiotoxicity between Caribbean and United States Cardio-oncology Programs. **Global Heart**, [*S. l.*], v. 17, n. 1, 2022. ISSN: 22118179. DOI: 10.5334/GH.1153.

POELMA, Davey L.; JU, Michel R.; BAKKER, Sjoerd C.; ZIMMERMANN, Luc J.; LACHMANN, Burkhard F.; VAN IWAARDEN, J. Freek. A common pathway for the uptake

of surfactant lipids by alveolar cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 751–758, 2004. ISSN: 10441549. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0127OC.

PRAVIN, R. R.; TAN, Enrica Ee Kar; SULTANA, Rehana; THOON, Koh Cheng; CHAN, Mei Yoke; LEE, Jan Hau; WONG, Judith Ju Ming. Critical illness epidemiology and mortality risk in pediatric oncology. **Pediatric Blood and Cancer**, [S. l.], v. 67, n. 6, p. 1–7, 2020. ISSN: 15455017. DOI: 10.1002/pbc.28242.

QI, Xiaofei; WANG, Yu; HOU, Jianquan; HUANG, Yuhua. A single nucleotide polymorphism in HPGD gene is associated with prostate cancer risk. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 8, n. 19, p. 4083–4086, 2017. ISSN: 18379664. DOI: 10.7150/jca.22025.

RAO, Vishwanatha K. S.; EIPPER, Betty A.; MAINS, Richard E. Multiple roles for peptidylglycine α -amidating monooxygenase in the response to hypoxia. **Journal of Cellular Physiology**, [S. l.], v. 236, n. 11, p. 7745–7758, 2021. ISSN: 10974652. DOI: 10.1002/jcp.30457.

RASILA, Tiina; SAAVALAINEN, Olga; ATTALLA, Hesham; LANKILA, Petri; HAGLUND, Caj; HÖLTTÄ, Erkki; ANDERSSON, Leif C. Astroprincin (FAM171A1, C10orf38): A Regulator of Human Cell Shape and Invasive Growth. **American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 189, n. 1, p. 177–189, 2019. ISSN: 15252191. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.09.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.09.006>.

REN, Haoyu; HU, Daixing; MAO, Yu; SU, Xinliang. Identification of genes with prognostic value in the breast cancer microenvironment using bioinformatics analysis. **Medical Science Monitor**, [S. l.], v. 26, p. 1–12, 2020. ISSN: 16433750. DOI: 10.12659/MSM.920212.

RIBEIRO, Isabella Lima Arrais; VALENÇA, Ana Maria Gondim; BONAN, Paulo Rogério Ferreti. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. **RGO - Revista Gaúcha de Odontologia**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 467–471, 2015. ISSN: 0103-6971. DOI: 10.1590/1981-863720150003000143007.

ROSALES-AVÍA, Judith A. et al. MEIS1, PREP1, and PBX4 are differentially expressed in acute lymphoblastic leukemia: Association of MEIS1 expression with higher proliferation and chemotherapy resistance. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 112, 2011. ISSN: 17569966. DOI: 10.1186/1756-9966-30-112. Disponível em: <http://www.jeccr.com/content/30/1/112>.

SAIZ-GONZALO, Gonzalo et al. Regulation of CEACAM Family Members by IBD-Associated Triggers in Intestinal Epithelial Cells, Their Correlation to Inflammation and Relevance to IBD Pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 12, n. July, p. 1–14, 2021. ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2021.655960.

SANAWAR, Rahul; MOHAN DAN, Vipin; SANTHOSHKUMAR, Thankayyan R.; KUMAR, Rakesh; PILLAI, M. Radhakrishna. Estrogen receptor- α regulation of microRNA-590 targets FAM171A1—a modifier of breast cancer invasiveness. **Oncogenesis**, [S. l.], v. 8, n. 1, 2019. ISSN: 21579024. DOI: 10.1038/s41389-018-0113-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41389-018-0113-z>.

SANTUCCI, Claudia; CARIOLI, Greta; BERTUCCIO, Paola; MALVEZZI, Matteo;

PASTORINO, Ugo; BOFFETTA, Paolo; NEGRI, Eva; BOSETTI, Cristina; LA VECCHIA, Carlo. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: A global overview. **European Journal of Cancer Prevention**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 367–381, 2020. ISSN: 14735709. ISBN: 0000000000000. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594.

SASAKI, Hidefumi; MORIYAMA, S.; MIZUNO, K.; YUKIUE, H.; YANO, M.; FUKAI, I.; YAMAKAWA, Y.; FUJII, Y. SAGE mRNA expression in advanced-stage lung cancers. **European Journal of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 29, n. 10, p. 900–903, 2003. ISSN: 07487983. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.06.001.

SAWAKI, Koichi et al. Level of melanotransferrin in tissue and sera serves as a prognostic marker of gastric cancer. **Anticancer Research**, [S. l.], v. 39, n. 11, p. 6125–6133, 2019. ISSN: 17917530. DOI: 10.21873/anticancer.13820.

SAXENA, Richa et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 90, n. 3, p. 410–425, 2012. ISSN: 00029297. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.12.022.

SCHNEIDER, Edith et al. Micro-ribonucleic acid-155 is a direct target of meis1, but not a driver in acute myeloid leukemia. **Haematologica**, [S. l.], v. 103, n. 2, p. 246–255, 2018. ISSN: 15928721. DOI: 10.3324/haematol.2017.177485.

SHIN, Woo Jae; ZABEL, Brian A.; PACHYNSKI, Russell K. Mechanisms and functions of chemerin in cancer: Potential roles in therapeutic intervention. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 9, n. NOV, p. 1–14, 2018. ISSN: 16643224. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02772.

SHORT, Nicholas J. et al. Association of Measurable Residual Disease with Survival Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 1890–1899, 2020. ISSN: 23742445. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4600.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 1, p. 7–30, 2018. ISSN: 1542-4863. DOI: 10.3322/caac.21442.

SILVA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. 2014. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diagnostico-precoce-na-crianca-e-no-adolescente.pdf>.

SILVA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da. **Sumário executivo: gastos federais atuais e futuros com os cânceres atribuíveis aos fatores de risco relacionados à alimentação, nutrição e atividade física no Brasil TT - Executive Summary. Current and future federal costs attributable to the risk facto**. 2022. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/2df9j>.

SILVA, Rafaela Sterza Da; MIRANDA, Ludmilla Laura; SOUZA, Ana Carolina De; ARAUJO, Patricia Maria Januario; BALDO, Renata Cristina Silva. Experiência Parental Frente Ao Diagnóstico Do Câncer Infantil: Uma Compreensão À Luz De Betty Neuman/ Parental Experience in Front of Childhood Cancer Diagnosis: an Understanding in the Light of Betty Neuman. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 98446–98463,

2020. ISSN: 25258761. DOI: 10.34117/bjdv6n12-364.

SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira Da. **Memória Iconográfica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. [s.l.: s.n.]. 203–218 p. ISSN: 0034-7116. ISBN: 9788573183511. DOI: 10.32635/2176-9745.rbc.2017v63n3.143.

SINTSOVA, Anna; SARANTIS, Helen; ISLAM, Epshita A.; SUN, Chun Xiang; AMIN, Mohsen; CHAN, Carlos H. F.; STANNERS, Clifford P.; GLOGAUER, Michael; GRAY-OWEN, Scott D. Global Analysis of Neutrophil Responses to *Neisseria gonorrhoeae* Reveals a Self-Propagating Inflammatory Program. **PLoS Pathogens**, [S. l.], v. 10, n. 9, 2014. ISSN: 15537374. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004341.

SON, Ju Cheol; JEONG, Hyoung Oh; PARK, Deaui; NO, Sang Gyoon; LEE, Eun Kyeong; LEE, Jaewon; CHUNG, Hae Young. MiR-10a and miR-204 as a potential prognostic indicator in low-grade gliomas. **Cancer Informatics**, [S. l.], v. 16, 2017. ISSN: 11769351. DOI: 10.1177/1176935117702878.

SONI, Himanshu et al. PERK-mediated expression of peptidylglycine α -amidating monooxygenase supports angiogenesis in glioblastoma. **Oncogenesis**, [S. l.], v. 9, n. 2, 2020. ISSN: 21579024. DOI: 10.1038/s41389-020-0201-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41389-020-0201-8>.

SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; LAVERSANNE, Mathieu; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin; BRAY, Freddie. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. ISSN: 0007-9235. DOI: 10.3322/caac.21660.

TABATA, Rikako; CHI, Sunggi; YUDA, Junichiro; MINAMI, Yosuke. Emerging immunotherapy for acute myeloid leukemia. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 1–20, 2021. ISSN: 14220067. ISBN: 8147133111. DOI: 10.3390/ijms22041944.

TADDEI, A.; CASTIGLIONE, F.; RINGRESSI, M. N.; NICCOLAI, E.; TOFANI, L.; BONI, L.; BECHI, P.; AMEDEI, A. The Trend of CEACAM3 Blood Expression as Number Index of the CTCs in the Colorectal Cancer Perioperative Course. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], v. 2015, p. 3–9, 2015. ISSN: 14661861. DOI: 10.1155/2015/931784.

TAJONAR, Adriana; MAEHR, Rene; HU, Guang; SNEDDON, Julie B.; RIVERA-FELICIANO, Jose; COHEN, Dena E.; ELLEDGE, Stephen J.; MELTON, Douglas A. Brief report: VGLL4 is a novel regulator of survival in human embryonic stem cells. **Stem Cells**, [S. l.], v. 31, n. 12, p. 2833–2841, 2013. ISSN: 10665099. DOI: 10.1002/stem.1445.

TAMAGNONE, L. et al. BMX, a novel nonreceptor tyrosine kinase gene of the BTK/ITK/TEC/TXK family located in chromosome Xp22.2. **Oncogene**, England, v. 9, n. 12, p. 3683–3688, 1994. ISSN: 0950-9232 (Print).

TAVERA-MONTAÑEZ, Cristina et al. The classic metal-sensing transcription factor MTF1 promotes myogenesis in response to copper. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, [S. l.], v. 33, n. 12, p. 14556–14574, 2019. ISSN: 15306860. DOI: 10.1096/fj.201901606R.

TIAN, Zelin; HE, Weixiang; TANG, Jianing; LIAO, Xing; YANG, Qian; WU, Yumin; WU, Gaosong. Identification of important modules and biomarkers in breast cancer based on WGCNA. **OncoTargets and Therapy**, [S. l.], v. 13, p. 6805–6817, 2020. ISSN: 11786930. DOI: 10.2147/OTT.S258439.

TORNESELLO, Maria Lina; FARAONIO, Raffaella; BUONAGURO, Luigi; ANNUNZIATA, Clorinda; STARITA, Noemy; CERASUOLO, Andrea; PEZZUTO, Francesca; TORNESELLO, Anna Lucia; BUONAGURO, Franco Maria. The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 10, n. February, 2020. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2020.00150.

TORRE, Lindsey A.; BRAY, Freddie; SIEGEL, Rebecca L.; FERLAY, Jacques; LORTET-TIEULENT, Joannie; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015. ISSN: 1542-4863. DOI: 10.3322/caac.21262.

VAINIO, Paula et al. Arachidonic acid pathway members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 identified as putative novel therapeutic targets in prostate cancer. **American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 178, n. 2, p. 525–536, 2011. ISSN: 15252191. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.002>.

VAN OOSTERWIJK, Jolieke G. et al. Hypoxia-induced upregulation of BMX kinase mediates therapeutic resistance in acute myeloid leukemia. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 128, n. 1, p. 369–380, 2018. ISSN: 15588238. DOI: 10.1172/JCI91893.

VAN ROOIJ, Eva; SUTHERLAND, Lillian B.; QI, Xiaoxia; RICHARDSON, James A.; HILL, Joseph; OLSON, Eric N. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. **Science**, [S. l.], v. 316, n. 5824, p. 575–579, 2007. ISSN: 00368075. DOI: 10.1126/science.1139089.

VOLINIA, Stefano et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 103, n. 7, p. 2257–2261, 2006. ISSN: 00278424. DOI: 10.1073/pnas.0510565103.

WAGNER, Karina; MINCHEVA, Antoaneta; KORN, Bernd; LICHTER, Peter; PÖPPERL, Heike. Pbx4, a new Pbx family member on mouse chromosome 8, is expressed during spermatogenesis. **Mechanisms of Development**, [S. l.], v. 103, n. 1–2, p. 127–131, 2001. ISSN: 09254773. DOI: 10.1016/S0925-4773(01)00349-5.

WALTER, Lisa M.; NIXON, Gillian M.; DAVEY, Margot J.; DOWNIE, Peter A.; HORNE, Rosemary S. C. Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 24, p. 71–82, 2015. ISSN: 15322955. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.01.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2015.01.001>.

WANG, Yong Alison; JIAN, Jih Wei; HUNG, Chen Fang; PENG, Hung Pin; YANG, Chi Fan; CHENG, Hung Chun Skye; YANG, An Sui. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–13, 2018. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-018-4229-5.

WANG, Yu et al. The effects and mechanisms of SLC34A2 in tumorigenesis and progression of human non-small cell lung cancer. **Journal of Biomedical Science**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1–12, 2015. ISSN: 14230127. DOI: 10.1186/s12929-015-0158-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-015-0158-7>.

WENG, Chun Yue; HU, Xin Yi; WANG, Ya Jun. Integrated analysis of gene expression, alteration and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in cancer. **3 Biotech**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 1–19, 2020. ISSN: 21905738. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1007/s13205-020-2122-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13205-020-2122-9>.

WHEATLEY, Sally P.; ALTIERI, Dario C. Survivin at a glance. **Journal of Cell Science**, [S. l.], v. 132, n. 7, 2019. ISSN: 14779137. DOI: 10.1242/jcs.223826.

WU, Dandan; HU, Shudong; HOU, Yongzhong; HE, Yingying; LIU, Shubai. Identification of potential novel biomarkers to differentiate malignant thyroid nodules with cytological indeterminate. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 1–14, 2020. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-020-6676-z.

WU, Ruxing et al. Association of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and poor prognosis of obese breast cancer patients. **Oncotarget**, [S. l.], v. 8, n. 14, p. 22842–22853, 2017. ISSN: 19492553. DOI: 10.18632/oncotarget.15280.

WYSOCKA-SŁOWIK, Aleksandra; GIL, Lidia; ŚLEBIODA, Zuzanna; KRĘGIELCZAK, Agnieszka; DOROČKA-BOBKOWSKA, Barbara. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. **Annals of Hematology**, [S. l.], v. 100, n. 8, p. 2079–2086, 2021. ISSN: 14320584. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1007/s00277-021-04568-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04568-y>.

XIE, Jie; YANG, Yan; SUN, Jiali; JIAO, Zhi; ZHANG, Haozheng; CHEN, Jie. STEAP1 Inhibits Breast Cancer Metastasis and Is Associated With Epithelial–Mesenchymal Transition Procession. **Clinical Breast Cancer**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. e195–e207, 2019. ISSN: 19380666. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.08.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.08.010>.

XIN, Xiaoru et al. miR-155 Accelerates the Growth of Human Liver Cancer Cells by Activating CDK2 via Targeting H3F3A. **Molecular Therapy - Oncolytics**, [S. l.], v. 17, n. June, p. 471–483, 2020. ISSN: 23727705. DOI: 10.1016/j.omto.2020.05.002.

XUE, Yao et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. ISSN: 20452322. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1038/s41598-021-88912-2.

YAMAGUCHI, Noritaka. Multiple Roles of Vestigial-Like Family Members in Tumor Development. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 10, n. July, p. 1–8, 2020. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/fonc.2020.01266.

YANG, Zi'ang; ZHUANG, Qiulin; HU, Guangfu; GENG, Shengkai. MORC4 is a novel breast cancer oncogene regulated by miR-193b-3p. **Journal of Cellular Biochemistry**, [S. l.], v. 120, n. 3, p. 4634–4643, 2019. ISSN: 10974644. DOI: 10.1002/jcb.27751.

YAO, Shuihong; XU, Jingyun; ZHAO, Kaixuan; SONG, Pengxia; YAN, Qin; FAN, Weifei; LI, Wan; LU, Chun. Down-regulation of HPGD by miR-146b-3p promotes cervical cancer cell proliferation, migration and anchorage-independent growth through activation of STAT3 and AKT pathways. **Cell Death and Disease**, [S. l.], v. 9, n. 11, 2018. ISSN: 20414889. DOI: 10.1038/s41419-018-1059-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-1059-y>.

YU, Ping; TONG, Linlin; SONG, Yujia; QU, Hui; CHEN, Ying. Systematic profiling of invasion-related gene signature predicts prognostic features of lung adenocarcinoma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [S. l.], v. 25, n. 13, p. 6388–6402, 2021. ISSN: 15821838. DOI: 10.1111/jcmm.16619.

ZABEL, Brian A.; ALLEN, Samantha J.; KULIG, Paulina; ALLEN, Jessica A.; CICHY, Joanna; HANDEL, Tracy M.; BUTCHER, Eugene C. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 280, n. 41, p. 34661–34666, 2005. ISSN: 00219258. DOI: 10.1074/jbc.M504868200. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M504868200>.

ZAWITKOWSKA, Joanna et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. ISSN: 20452322. ISBN: 0123456789. DOI: 10.1038/s41598-020-75860-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75860-6>.

ZHANG, Ting juan et al. Bone marrow miR-10a overexpression is associated with genetic events but not affects clinical outcome in acute myeloid leukemia. **Pathology Research and Practice**, [S. l.], v. 214, n. 1, p. 169–173, 2018. ISSN: 16180631. DOI: 10.1016/j.prp.2017.11.019.

ZHANG, Wei; WEI, Lin; LUO, Rong; LIU, Hui; CHEN, Jing. The value of microRNA-21 as a biomarker for the prognosis of lung cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, [S. l.], v. 99, n. 33, p. e21483, 2020 a. ISSN: 15365964. ISBN: 1288501962976. DOI: 10.1097/MD.00000000000021483.

ZHANG, Wenjing et al. VGLL4 functions as a new tumor suppressor in lung cancer by negatively regulating the YAP-TEAD transcriptional complex. **Cell Research**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 331–343, 2014. ISSN: 10010602. DOI: 10.1038/cr.2014.10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2014.10>.

ZHANG, Yinglong et al. VGLL4 Selectively Represses YAP-Dependent Gene Induction and Tumorigenic Phenotypes in Breast Cancer. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 1–14, 2017. ISSN: 20452322. ISBN: 4159801706. DOI: 10.1038/s41598-017-06227-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06227-7>.

ZHANG, Zhe et al. A research of STEAP1 regulated gastric cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro and in vivos. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [S. l.], v. 24, n. 24, p. 14217–14230, 2020 b. ISSN: 15821838. DOI: 10.1111/jcmm.16038.

ZHAO, X. S.; HAN, B.; ZHAO, J. X.; TAO, N.; DONG, C. Y. MiR-155-5p affects Wilms' tumor cell proliferation and apoptosis via targeting CREB1. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 1030–1037, 2019. ISSN: 22840729. DOI: 10.26355/eurrev_201902_16990.

ZHENG, Z.; VENKATAPATHY, S.; RAO, G.; HARRINGTON, C. A. Expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia suggests deficient CD1-mediated immunity, polarized cytokine response, altered adhesion and increased intracellular protein transport and processing of leukemic cells. **Leukemia**, [*S. l.*], v. 16, n. 12, p. 2429–2437, 2002. ISSN: 08876924. DOI: 10.1038/sj.leu.2402711.

ZHOU, Liu qing; HU, Yao; XIAO, Hong jun. The prognostic significance of survivin expression in patients with HNSCC: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cancer**, [*S. l.*], v. 21, n. 1, p. 1–11, 2021. ISSN: 14712407. DOI: 10.1186/s12885-021-08170-3.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Paciente com 18 e 19 anos)

LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS: IDENTIFICANDO GENES QUE SE RELACIONAM COM O PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO

O (a) sr(a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque está sendo atendido (a) nesta instituição e teve o diagnóstico de um tipo de câncer chamado leucemia aguda. Para que o sr(a) possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque o (a) sr(a) só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que o (a) sr(a) tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) sr(a) não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se o (a) sr(a) tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, o (a) sr(a) poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

A coleta de dados começará em novembro de 2021 e terminará em junho de 2022.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

As informações coletadas servirão para uma melhor compreensão dos fatores que afetam a saúde das pessoas e ajudarão a elaborar políticas do governo dirigidas a melhorar o funcionamento da assistência e as condições de saúde da população brasileira. A entrevista irá durar, aproximadamente, 30 minutos. Eu irei lhe fazer perguntas sobre o seu estado de saúde, os seus hábitos, bem como sobre a prática de exercícios físicos.

Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue, para fazer um exame: extração de RNAm. As medidas e os exames laboratoriais são muito importantes, porque apresentam sinais sobre a resposta ao tratamento. O(a) sr(a) receberá no seu domicílio todos os resultados dos exames laboratoriais feitos na pesquisa, de forma totalmente gratuita, lhe dando a oportunidade de conhecer a sua situação em relação à leucemia. Os materiais não utilizados, ou aqueles que sobram dos exames, serão



 Rubrica do participante ou representante legal



 Carlos Alberto de Carvalho Jr.

 Médico

 UNIMEDUC - UNICAMP

 Rubrica do investigador responsável

armazenados, no laboratório da UFAL, por um período de 5 anos, e qualquer nova pesquisa feita com essas amostras precisará de uma nova autorização sua. Inclusive, em qualquer momento, você poderá solicitar o descarte do material, ou solicitar que os pesquisadores devolvam o seu material, sem lhe causar nenhum prejuízo ou penalidade. Afinal, você é o dono da amostra de sangue.

A sua participação será mantida em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas somente com fins estatísticos. As informações vão ser coletadas, diretamente, em um pequeno computador de mão. Seu nome, endereço e outras informações pessoais serão transformados em um código de identificação único. As informações coletadas na entrevista ou nas amostras de sangue serão identificadas apenas através do código, sem nenhuma identificação pessoal. Os seus dados pessoais, como nome e endereço, serão usados, apenas, para o agendamento e envio dos resultados dos exames laboratoriais, se o(a) sr(a) consentir.

BENEFÍCIOS ESPERADOS COM A PESQUISA PARA A PARTICIPANTE

Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a leucemia. Obter, na população estudada, uma possível associação entre alterações genéticas e tratamento, possibilitando melhorias para a cura.

RISCOS

Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

CUSTOS

Se o (a) sr(a) concordar com o uso do seu sangue armazenado e/ou das informações do seu prontuário como descrito acima, o (a) sr(a) não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. O (a) sr(a) não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa. Mesmo assim, em caso de gastos, será garantido o ressarcimento de todas as despesas que o participante e seu(s) acompanhante(s) terão ao participar da pesquisa. Em episódio de danos, decorrentes do estudo, o participante terá direito à indenização.

| | |
|---|---|
| <p>_____ Rubrica do participante ou representante legal</p> | <p>Carlos Alberto de Carvalho Jorge Professor Titular UNIFAL - UFAL Instituto de Física, UFAL _____ Rubrica do investigador responsável</p> |
|---|---|

CONFIDENCIALIDADE

Se o (a) sr(a) optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa. O pesquisador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa proporcionarão assistência imediata, bem como se responsabilizarão pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais o (a) sr(a) tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. O (a) sr(a) poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de o (a) sr(a) decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de amostras e/ou o uso das amostras para os exames relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

O (a) sr(a) pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se o (a) sr(a) tiver interesse, o (a) sr(a) poderá receber uma cópia dos mesmos.

 Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Jr
 Professor Titular
 UNESP - Ribeirão Preto
 UNESP - Ribeirão Preto
 Rubrica do investigador responsável

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. O (a) sr(a) terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para Carlos Alberto de Carvalho Fraga no telefone (82) 991931405. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes.

REUTILIZAÇÃO DOS DADOS OU MATERIAL BIOLÓGICO

O material biológico cedido ficará armazenado em um Banco de Materiais Biológicos, localizado nas dependências do Laboratório de Biologia molecular e expressão gênica/AL. Em relação à utilização deste material para a realização de pesquisas científicas:

() SIM, autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

() NÃO autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e do meu sangue obtido durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

 Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Fraga
 Professor titular
 SPM 15000
 UNESP/UFAL

 Rubrica do investigador responsável

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por todos e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data/ hora: _____

Contato de urgência:

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Pesquisador responsável: Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Telefone p/contato: (82) 991931405

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal de Alagoas – UFAL Campus Arapiraca

Endereço: Rodovia AL 115, km 6.5

CEP: 57300-970. Arapiraca-AL

Telefone p/contato: (82) 991931405

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C.

Simões, Cidade Universitária

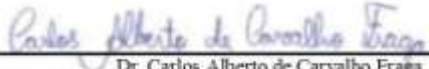
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de de .

Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Fraga
Pesquisador responsável
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
Rubrica do investigador responsável

| | |
|--|---|
| |  |
| Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas | Dr. Carlos Alberto de Carvalho Fraga Prof. Universidade Federal de Alagoas Telefone: 82 991931405 |

Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Fraga
Professor Titular
DEPT. 10010
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS


Rubrica do investigador responsável

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pais ou responsáveis)

LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS: IDENTIFICANDO GENES QUE SE RELACIONAM COM O PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO

O seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa porque está sendo atendido(a) nesta instituição e teve o diagnóstico de um tipo de câncer chamado leucemia aguda. Para que o sr(a) possa decidir se ele pode participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque o (a) sr(a) só deve aceitar que seu filho(a) participe desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que o(a) sr(a) tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que o(a) sr(a) não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Se o(a) sr(a) tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, o(a) sr(a) poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira que seu filho(a) participe.

A coleta de dados começará em novembro de 2021 e terminará em junho de 2022.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

As informações coletadas servirão para uma melhor compreensão dos fatores que afetam a saúde das pessoas e ajudarão a elaborar políticas do governo dirigidas a melhorar o funcionamento da assistência e as condições de saúde da população brasileira. A entrevista irá durar, aproximadamente, 30 minutos. Eu irei fazer perguntas sobre o estado de saúde do seu filho(a), bem como os hábitos e a prática de exercícios físicos.

Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue do seu filho(a), para fazer um exame: extração de RNAm. As medidas e os exames laboratoriais são muito importantes, porque apresentam sinais sobre a resposta ao tratamento. O(a) sr(a) receberá em seu domicílio todos os resultados dos exames laboratoriais feitos na pesquisa, de forma totalmente gratuita, lhe dando a oportunidade de conhecer a situação do seu filho(a) em relação à leucemia. Os materiais não utilizados, ou aqueles que

| | |
|---|--|
| <p>_____ Rubrica do participante ou representante legal</p> | <p>Carlos Alberto de Carvalho Filho Pessoa legalmente responsável UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO _____ Rubrica do investigador responsável</p> |
|---|--|

sobram dos exames, serão armazenados, no laboratório da UFAL, por um período de 5 anos, e qualquer nova pesquisa feita com essas amostras precisará de uma nova autorização sua. Inclusive, em qualquer momento, você poderá solicitar o descarte do material, ou solicitar que os pesquisadores devolvam o seu material, sem lhe causar nenhum prejuízo ou penalidade. Afinal, você é o dono da amostra de sangue.

A participação do seu filho(a) será mantida em completo sigilo. Todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas somente com fins estatísticos. As informações vão ser coletadas, diretamente, em um pequeno computador de mão. Seu nome, endereço e outras informações pessoais serão transformados em um código de identificação único. As informações coletadas na entrevista ou nas amostras de sangue serão identificadas apenas através do código, sem nenhuma identificação pessoal. Os dados pessoais, como nome e endereço, serão usados, apenas, para o agendamento e envio dos resultados dos exames laboratoriais, se o(a) sr(a) consentir.

BENEFÍCIOS ESPERADOS COM A PESQUISA PARA A PARTICIPANTE

Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a leucemia. Obter, na população estudada, uma possível associação entre alterações genéticas e tratamento, possibilitando melhorias para a cura.

RISCOS

Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

CUSTOS

Se o (a) sr(a) concordar com o uso do sangue do seu filho(a) armazenado e/ou das informações do prontuário como descrito acima, o(a) sr(a) não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela participação nessa pesquisa. O (a) sr(a) não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa. Mesmo assim, em caso de gastos, será garantido o ressarcimento de todas as despesas que o participante e seu(s) acompanhante(s) terão ao participar da pesquisa. Em episódio de danos, decorrentes do estudo, o participante terá direito à indenização.

| | |
|--|---|
| <hr style="width: 100%;"/> Rubrica do participante ou representante legal |  Carlos Alberto de Carvalho Jorge Professor Titular SPM, UFAL INSTITUTO PÓS-GRADUADO EM SAÚDE PÚBLICA Rubrica do investigador responsável |
|--|---|

CONFIDENCIALIDADE

Se o (a) sr(a) permitir que o seu filho(a) participe desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa. O pesquisador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa proporcionarão assistência imediata, bem como se responsabilizarão pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A participação do seu filho(a) é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais o (a) sr(a) ele(a) direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. O (a) sr(a) poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de o (a) sr(a) decidir interromper a participação do seu filho(a) na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de amostras e/ou o uso das amostras para os exames relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

 Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Jr
 Professor Assistente
 SPM, 19804
 INSTITUICAO PASTORAL E
 Rubrica do investigador responsável

O (a) sr(a) pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao médico do seu filho(a) e ele os discutirá com você. Se o (a) sr(a) tiver interesse, o (a) sr(a) poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. O (a) sr(a) terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para Carlos Alberto de Carvalho Fraga no telefone (82) 991931405. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes.

REUTILIZAÇÃO DOS DADOS OU MATERIAL BIOLÓGICO

O material biológico cedido ficará armazenado em um Banco de Materiais Biológicos, localizado nas dependências do Laboratório de Biologia molecular e expressão gênica/AL. Em relação à utilização deste material para a realização de pesquisas científicas:

SIM, autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

NÃO autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

 Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Fraga
 Professor titular
 UNESP - UNICAMP
 Instituto de Física, UNICAMP
 Rubrica do investigador responsável

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no registro médico do meu filho(a) e do sangue obtido durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a participação do meu filho(a) é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que o nome no meu filho(a) não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo em permitir a participação do meu filho(a) nesta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Declaro que concordo que meu filho(a) participe desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por todos e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data/ hora: _____

Contato de urgência:

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Pesquisador responsável: Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Telefone p/contato: (82) 991931405

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal de Alagoas – UFAL Campus Arapiraca

Endereço: Rodovia AL 115, km 6.5

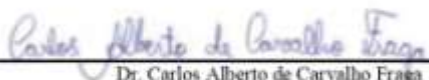
CEP: 57300-970. Arapiraca-AL

Telefone p/contato: (82) 991931405

| | |
|---|--|
| <p>_____ Rubrica do participante ou representante legal</p> | <p>Carlos Alberto de Carvalho Fraga Pesquisador responsável UFAL - Arapiraca _____ Rubrica do investigador responsável</p> |
|---|--|

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danos durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:
 Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
 Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária
 Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.
 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de de .

| | |
|--|---|
| |  |
| Assinatura ou impressão dátiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas | Dr. Carlos Alberto de Carvalho Fraga Prof. Universidade Federal de Alagoas Telefone: 82 991931405 |




APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (entre 07 e 12 anos)

LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS: IDENTIFICANDO GENES QUE SE RELACIONAM COM O PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO



Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque está sendo atendido (a) neste hospital e tem uma doença chamada leucemia aguda. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com os seus pais ou responsáveis, com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre qualquer dúvida que você tenha. Caso exista alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável pelo estudo, para maiores informações. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá permitir sua autorização, por escrito, caso queira participar.

A coleta de dados começará em novembro de 2021 e terminará em junho de 2022.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

A entrevista irá durar, aproximadamente, 30 minutos. Eu irei lhe fazer perguntas sobre o seu estado de saúde, os seus costumes, bem como sobre a prática de exercícios físicos.



Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Filho
Pesquisador responsável
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Rubrica do investigador responsável

Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue, para fazer um exame.



BENEFÍCIOS ESPERADOS COM A PESQUISA PARA A PARTICIPANTE

Todos os resultados serão estudados para gerar e aumentar o conhecimento sobre a leucemia, aumentando as chances das crianças se curarem.

RISCOS

O exame de sangue pode causar desmaio, dor e/ou mancha roxa na pele. Para evitar esses riscos, as mesmas tias que fazem os exames de sangue de todos os dias farão a coleta.



CUSTOS

Se você concordar com o uso do seu sangue armazenado e/ou das informações do seu prontuário como descrito acima, seus pais não precisarão pagar por nada.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde serão mantidas em segredo.



TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Caso a pesquisa cause algum problema de saúde, você terá assistência necessária. Seu tratamento e acompanhamento médico não dependem de sua participação nesta pesquisa (você terá o mesmo atendimento se aceitar ou negar participar da pesquisa).



GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS


A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e disse estar à disposição para responder as suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas.


Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Jorge
Procurador Legal
DAF nº 120/19
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Rubrica do investigador responsável

Em relação à utilização deste material para a realização de pesquisas científicas:

 () SIM, autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

 () NÃO autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e do meu sangue obtido durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação não terá despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar a minha autorização a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por todos e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data/ hora: _____

Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Jr
Profa. Dra. Maria Inês de Souza
UNESP - Ribeirão Preto
Rubrica do investigador responsável


| |
|---|
| <p>Contato de urgência: Domicílio: (rua, praça, conjunto): Bloco: /Nº: /Complemento: Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone: Ponto de referência: Pesquisador responsável: Carlos Alberto de Carvalho Fraga Telefone p/contato: (82) 991931405</p> |
|---|

| |
|---|
| <p>Endereço dos responsáveis pela pesquisa: Instituição: Universidade Federal de Alagoas – UFAL Campus Arapiraca Endereço: Rodovia AL 115, km 6.5 CEP: 57300-970. Arapiraca-AL Telefone p/contato: (82) 991931405</p> |
|---|

ATENÇÃO: *O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:*

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária
Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.
E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de _____ de _____.

| | |
|---|--|
| |  |
| Assinatura ou impressão dactiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas | <p>Dr. Carlos Alberto de Carvalho Fraga Prof. Universidade Federal de Alagoas Telefone: 82 991931405</p> |




APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Paciente entre 13 e 17 anos)

LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS: IDENTIFICANDO GENES QUE SE RELACIONAM COM O PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO



Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque está sendo atendido (a) neste hospital e tem uma doença chamada leucemia aguda. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com os seus pais ou responsáveis, com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre qualquer dúvida que você tenha. Caso exista alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável pelo estudo, para maiores informações. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá permitir sua autorização, por escrito, caso queira participar.

A coleta de dados começará em novembro de 2021 e terminará em junho de 2022.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

As informações coletadas ajudarão a entender como a doença atua e como afeta a saúde das pessoas, permitindo criar ações para melhorar o funcionamento da assistência e as condições de saúde da população brasileira. A entrevista irá durar, aproximadamente, 30

| | |
|---|---|
| <p>_____ Rubrica do participante ou representante legal</p> | <p>Carlos Alberto de Carvalho Freije Pesquisador responsável UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO _____ Rubrica do investigador responsável</p> |
|---|---|

minutos. Eu irei lhe fazer perguntas sobre o seu estado de saúde, os seus costumes, bem como sobre a prática de exercícios físicos.

Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue, para fazer um exame. Os materiais não utilizados, ou aqueles que sobram dos exames, serão armazenados, no laboratório da UFAL, por um período de 5 anos, e qualquer nova pesquisa feita com essas amostras precisará de uma nova autorização sua. Inclusive, em qualquer momento, você poderá solicitar o descarte do material, ou solicitar que os pesquisadores devolvam o seu material, sem lhe causar nenhum prejuízo ou penalidade. Afinal, você é o dono da amostra de sangue.

BENEFÍCIOS ESPERADOS COM A PESQUISA PARA A PARTICIPANTE

Todos os resultados serão estudados para gerar e aumentar o conhecimento sobre a leucemia, permitindo maiores chances de cura.

RISCOS

Os incômodos e possíveis riscos à sua saúde física e/ou mental podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Para evitar esses riscos, usaremos as mesmas profissionais que fazem os exames de todos os dias.

CUSTOS

Se você concordar com o uso do seu sangue armazenado e/ou das informações do seu prontuário como descrito acima, você não terá custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Mesmo assim, caso exista algum custo para você ou seu acompanhante, o dinheiro gasto será devolvido.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas em segredo. Pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames, testes e informações do seu registro médico.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Caso surja algum dano resultado desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, a instituição dará o suporte necessário. Seu tratamento e acompanhamento médico não

 Rubrica do participante ou representante legal


Carlos Alberto de Carvalho Jorge
 Professor Titular
 UNESP - UNICAMP
 UNESP - UNICAMP
 Rubrica do investigador responsável


dependem de sua participação nesta pesquisa (você terá o mesmo atendimento se aceitar ou negar participar da pesquisa).

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas.

Em relação à utilização deste material para a realização de pesquisas científicas:

 () SIM, autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

 () NÃO autorizo a utilização de dados ou material biológico _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e do meu sangue obtido durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação não terá despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar a minha autorização a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidade ou

 Rubrica do participante ou representante legal

 Carlos Alberto de Carvalho Jr
 Professor titular
 UNESP - Ribeirão Preto
 Rubrica do investigador responsável

prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por todos e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Data/ hora: _____

Contato de urgência:

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

Pesquisador responsável: Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Telefone p/contato: (82) 991931405

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal de Alagoas – UFAL Campus Arapiraca

Endereço: Rodovia AL 115, km 6.5

CEP: 57300-970. Arapiraca-AL

Telefone p/contato: (82) 991931405

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas


Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões, Cidade

Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de _____ de _____.

| | |
|--|--|
| |  |
| Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas | <p>Dr. Carlos Alberto de Carvalho Fraga Prof. Universidade Federal de Alagoas Telefone: 82 991931405</p> |

Rubrica do participante ou representante legal

Carlos Alberto de Carvalho Fraga
Prof. Universidade Federal de Alagoas
Telefone: 82 991931405

Rubrica do investigador responsável

APÊNDICE E – Questionário sociodemográfico

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

1. Número do questionário: _____
2. Prontuário: _____
3. Endereço: _____
4. Telefone para contato: _____
5. Sexo: ____ (1= masculino, 2= feminino)
6. Raça/cor: ____ (1=branca, 2=preta, 3=amarela, 4=parda, 5=indígena, 6=ignorado)
7. Data de nascimento: ____ / ____ / ____
8. Local de nascimento (município): _____
9. Estado de nascimento: _____
10. Procedência (município): _____
11. Estado de procedência: _____

DADOS SOCIOECONÔMICOS

12. Renda familiar: _____ (reais)
13. Número de pessoas/família: _____
14. Escolaridade do paciente: ____
15. Escolaridade materna: ____
16. Escolaridade paterna: ____
17. Histórico de câncer na família? ____
- Se sim, qual o grau de parentesco? _____

1=1º grau/Ensino fundamental incompleto;
 2=1º grau/Ensino fundamental completo;
 3=2º grau/Ensino médio incompleto;
 4=2º grau/Ensino médio completo;
 5=superior incompleto;
 6=superior completo;
 7=analfabeto;
 8=não aplica;
 9=ignorado
 10=pós-graduação

DADOS RELACIONADOS À LEUCEMIA

18. Tipo de leucemia: _____
19. Sintomas iniciais: _____
20. Demora para o diagnóstico? ____ Por quê? _____
21. Tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico: _____
22. Já internou por complicações? ____ Quais? _____
23. Já internou em UTI? ____ Motivo: _____
24. Maior tempo de hospitalização: _____ Motivo: _____

DADOS RELACIONADOS À ATIVIDADE FÍSICA

25. Praticou algum exercício físico ou esporte nos últimos 12 meses? _____

Se sim, qual(is)? _____

Se não, por quê? _____

26. Pratica algum exercício físico ou esporte atualmente? _____

Se sim, qual(is)? _____

Se não, por quê? _____

Quantas vezes por semana você pratica? _____

Quanto tempo por dia você pratica? _____

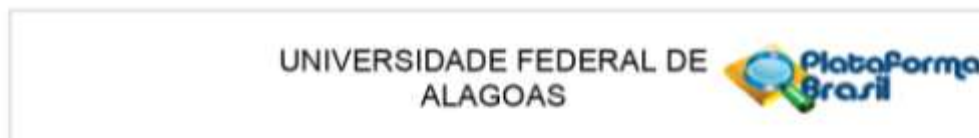
27. Sente-se indisposto ou cansado? ____ (1=sempre, 2= às vezes, 3=raramente, 4=nunca)

APÊNDICE F – Análise de prontuário

1. Prontuário: _____
2. Classificação da leucemia: _____
3. Motivo da última internação: ____ (Se 6, qual o motivo? _____)
(1= QT, 2= exames, 3= neutropenia febril, 4= mucosite, 5= hemotransfusão, 6= outros)
4. Doenças pregressas: _____
5. Data do diagnóstico: _____
6. Início do tratamento: _____
7. Fase do tratamento: _____
8. Protocolo utilizado: _____
9. Infiltração para SNC? _____
10. Já precisou interromper tratamento? _____ Motivo: _____

ANEXO

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS: IDENTIFICANDO GENES QUE SE RELACIONAM COM O PROGNÓSTICO TERAPÊUTICO

Pesquisador: Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Área Temática: Projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte;

Versão: 3

CAAE: 50233221.5.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas (campus Arapiraca)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.128.118

Apresentação do Projeto:

A leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia linfóide aguda (LLA), neoplasias do sistema hematopoiético, são malignidades hematológicas que acometem o público adulto e pediátrico, com grande comprometimento neste último. Apesar da evolução diagnóstica e terapêutica, as leucemias agudas ainda apresentam grande taxa de mortalidade, a depender da evolução da doença e das modificações genéticas existentes. Analisar essas mutações possibilita maior conhecimento sobre resistência medicamentosa, complicações oriundas ao tratamento, recidivas e chances de cura. Com isso, o direcionamento terapêutico mais satisfatório permitirá ao paciente um melhor prognóstico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Analisar a expressão gênica em pacientes com leucemia mieloide e linfóide agudas.

Objetivos Específicos

- Correlacionar a prática de atividade física e o perfil de expressão gênica apresentada;
- Categorizar os pacientes segundo o perfil epidemiológico e sociodemográfico;

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, Jémeo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SBITUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: S. 128.118

- Investigar as complicações de maior ocorrência na população estudada

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos à saúde física e mental são mínimos, considerando que as perguntas estarão relacionadas às questões socioeconômica, demográfica, alimentar e avaliação de saúde no acompanhamento das intervenções, respeitando a Resolução 466/12. Todas as atividades relacionadas a amostras biológicas e intervenções serão realizadas utilizando as boas práticas laboratoriais.

O acesso ao prontuário do paciente contém informações pessoais e sigilosas, e a exposição dessas informações poderá ser constrangedora para os participantes da pesquisa, assim, a confidencialidade dos participantes será mantida, de forma que em nenhum momento haverá a possibilidade de correlação entre os dados e os respectivos participantes da pesquisa.

Os riscos da coleta de sangue são mínimos, uma vez que este é um procedimento rotineiro no período da hospitalização. Contudo, pode haver hematoma no local da punção, principalmente na presença de plaquetopenia.

Benefícios

Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre a LMA e LLA. Afinal, obter na população estudada uma possível associação entre mutações genéticas e interferência no prognóstico pode possibilitar a identificação de biomarcadores e desenvolvimento e/ou modificações de fármacos, permitindo melhores desfechos relacionados ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores pretendem analisar a expressão gênica em pacientes com leucemia mieloide e linfóide agudas (LMA e LLA), correlacionar a prática de atividade física, o perfil epidemiológico e sociodemográfico e complicações de maior ocorrência. Serão selecionados indivíduos de ambos os sexos, com 0 meses a 19 anos, diagnosticados com LMA e LLA, que se encontram hospitalizados na enfermaria pediátrica do Hospital Veredas. A amostragem será do tipo não probabilística por demanda espontânea (previsão de 30 participantes). Após assinatura do TCLE e TALE (APÊNDICE A-B), será aplicado um questionário semiestruturado, buscando coletar informações para a confecção do perfil da amostra a ser estudada (APÊNDICE C). Serão coletados dados dos prontuários dos participantes e coleta de sangue periférico para extração de RNAm.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: S.128.118

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliados:

- Informações básicas
- Projeto detalhado
- TCLE
- TALE
- Declarações
- Carta resposta

Recomendações:

Parabéns aos pesquisadores pela elaboração do TALE. Ficou bem claro e adaptado as faixas etárias.

IMPORTANTE:

Justificar a área temática selecionada pelo pesquisador: Projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte.

Em reunião colegiada houve o entendimento que o projeto não faz parte dessa referida área temática. Portanto, o pesquisador precisa desmarcar na plataforma Brasil esta opção e enviar para este CEP UMA EMENDA com essa correção.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem óbices éticos.

PARECER 1: Faz-se necessário definir a faixa etária dos participantes numa descrição homogênea tanto na Plataforma quanto no projeto.

Não está claro se os participantes serão indivíduos em condição de hospitalização ou se a condição de hospitalização se restringe apenas a etapa de coleta de amostra sanguínea.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 5.128.118

PARECER 2: ATENDIDO

O Anexo E:

PARECER 1: DEMONSTRATIVO DE EXISTÊNCIA DE INFRAESTRUTURA DA PESQUISA E PARA ATENDER

EVENTUAIS PROBLEMAS DELA RESULTANTES, COM A CONCORDÂNCIA DOCUMENTADA DA INSTITUIÇÃO, traz assinatura do pesquisador envolvido no projeto. Recomenda-se que este seja assinado por outro responsável ou anexar declaração de **ISENÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE**.

PARECER 2: ATENDIDO

PARECER 1: Em relação as amostras armazenadas necessita-se informação sobre a destinação final. Resolução 441/ 2011.

Alinhar o TCLE à luz da Resolução 441/2011

Amostras de MBH (material biológico humano)

Por coletar MBH em uma das etapas do estudo, o TCLE deve deixar explícito ao participante as seguintes informações:

- Local de armazenamento de seu MBH, incluindo endereço, responsável e contato telefônico ou outro;
- Duração de armazenamento;
- Destino das amostras após finalização do estudo;
- Se for previsto a utilização do MBH em estudos futuros, deixar claro que um novo consentimento deverá ser registrado pelo participante e o novo projeto deverá ser avaliado pelo CEP
- Garantia de que o participante é o proprietário legal do MBH e que será informado sobre eventuais perdas do MBH
- Garantia de que o participante ou o seu representante legal pode solicitar a retirada do MBH a qualquer momento, mediante solicitação formal junto a equipe da pesquisa, sem que isso lhe traga algum tipo de prejuízo ou penalidade

PARECER 2: ATENDIDO

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444.Jérreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-000
UF: AL **Município:** MACEJO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.126.118

PARECER 2: Pendências observadas que precisam ser esclarecidas

NO TCLE

1- Os pesquisadores responderam as pendências apontadas em parecer anterior, contudo o seguinte trecho do TCLE precisa ser removido:

Para utilização dos meus dados e material coletado _____ (especificar o material) para a utilização no projeto Leucemias agudas pediátricas: identificando genes que se relacionam com o prognóstico terapêutico:

() NÃO preciso ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

() SIM, quero ser consultado da utilização dos meus dados ou material biológico em outra pesquisa. Em caso de óbito ou alguma outra condição em que eu não possa dar o consentimento para utilização dos meus dados em outro estudo, autorizo _____ (especificar nome de pessoas) a consentirem a utilização ou descarte de meu material biológico armazenado

De acordo com a resolução 441/11 não é previsto esta escolha para amostras armazenadas em biorepositórios. Para qualquer estudo futuro é OBRIGATÓRIO o consentimento do participante da pesquisa. Esta opção de escolha é prevista apenas em biobancos, o que não é o caso do estudo. Na UFAL não existem biobancos aprovados pela CONEP.

PARECER 3: ATENDIDO

2- Custos

De acordo com a resolução 466/12 O TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo. Não é apropriado que o TCLE contenha restrições, mediante contratação de seguro, para a indenização ou a assistência.

Além disso, o TCLE deve assegurar de forma clara e afirmativa o ressarcimento de todos os gastos que o participante e seu(s) acompanhante(s) terão ao participar da pesquisa.

Os pesquisadores precisam esclarecer os aspectos relacionados a indenização e ressarcimento

PARECER 3: ATENDIDO

3- Na análise anterior, foi observada uma dúvida sobre a faixa etária dos participantes da pesquisa. Nesta nova análise, os pesquisadores afirmam que a faixa etária será de 0 a 19 anos. Desta forma, os pesquisadores devem observar alguns pontos da resolução 466/12 sobre

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, Jéreeo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.128.118

TCLE/TALE:

A resolução 466/12 no item II.24 define: Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE – documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais

O Termo de Assentimento deverá ser um novo documento de modo a apresentar o Estudo para os menores de idade, com informações em linguagem acessível e de acordo com as faixas etárias destas crianças/adolescentes. Os pais/responsáveis assinarão o TCLE, consentindo pelos menores de idade. Os menores de idade assinarão o Termo de Assentimento, garantindo que também estão cientes que participarão de um estudo e que receberam todas as informações necessárias, de acordo com a compreensão da faixa etária.

Desta forma os pesquisadores precisam apresentar, em separado, os seguintes documentos:

- TCLE para maiores de 18 anos (Pode ser o mesmo TCLE apresentado com as modificações apontadas anteriormente)
- TCLE para os pais/responsáveis (Pode ser o mesmo TCLE apresentado com as modificações apontadas anteriormente e adaptado para o grupo de responsáveis).
- TALE com linguagem apropriada para diferentes faixas. Sugestão:
 - 1- TALE para crianças com idades entre 7 e 12 anos.
 - 2- TALE para participantes com idades entre 13 e 17.

PARECER 3: ATENDIDO

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2018:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S.^a, deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444 Jéreeo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**



Continuação do Parecer: 5.128.118

oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1792633.pdf | 12/11/2021 13:09:18 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Resposta_Parecer.docx | 12/11/2021 13:09:02 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.doc | 12/11/2021 13:08:46 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEPAISouresponsaveis.docx | 12/11/2021 13:08:12 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE18a19ANOS.docx | 12/11/2021 13:07:53 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / | TALE13a17ANOS.docx | 12/11/2021 13:03:28 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444 Jêreeo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**



Continuação do Parecer: 5.128.118

| | | | | |
|---|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência | TALE13a17ANOS.docx | 12/11/2021 13:03:28 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TALE7a12ANOS.docx | 12/11/2021 13:02:58 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | anexoE.docx | 11/09/2021 11:49:44 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |
| Orçamento | ORCAMENTO.doc | 19/07/2021 19:09:26 | JULIANA DOS SANTOS OLIVEIRA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | DECLARACAO_PESQUISADORES.doc | 19/07/2021 18:55:50 | JULIANA DOS SANTOS OLIVEIRA | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | MANUSEIO_MATERIAL_BIOLOGICO.doc | 19/07/2021 18:51:29 | JULIANA DOS SANTOS OLIVEIRA | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.doc | 19/07/2021 17:39:26 | JULIANA DOS SANTOS OLIVEIRA | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRostoLewucemia.pdf | 19/07/2021 11:31:18 | Carlos Alberto de Carvalho Fraga | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

MACEIO, 25 de Novembro de 2021

Assinado por:
CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-000
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br