



IV ENCONTRO INTERNACIONAL DE BIOTECNOLOGIA EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL:

AVANÇOS E TENDÊNCIAS BIOTECNOLÓGICAS PARA SAÚDE HUMANA E ANIMAL

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T: UMA REVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINHAGEM B.

Ana Kélvia Araújo Arcanjo¹; Maria Soraia da Cunha Araújo²; Fernando Nogueira Cavalcante³;
Bruna Carla Saboia Sousa⁴; Mário Fernando Menezes de Lima⁵; Teresa Tainá de Moraes Paiva⁶;
Marina Alves Gomes⁷; André Lucena de Vasconcelos Rocha⁸; Sheila Ribeiro Vasconcelos⁹

¹Doutoranda do Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal – PPGBiotec/ UNINTA. Sobral, Ceará; ²Farmacêutica-Bioquímica. Hemoce-Sobral, Ceará; ³Mestrando do Programa Profissional de Pós-Graduação em Gestão em Saúde/ UECE. Fortaleza, Ceará; ⁴Discente do curso de Medicina do Centro Universitário/UNINTA. Sobral, Ceará; ⁵Discente do curso de Medicina do Centro Universitário/UNINTA. Sobral, Ceará; ⁶Discente do curso de Medicina do Centro Universitário/UNINTA. Sobral, Ceará; ⁷Discente do curso de Medicina do Centro Universitário/UNINTA. Sobral, Ceará; ⁸Discente do curso de Medicina do Centro Universitário/UNINTA. Sobral, Ceará; ⁹Farmacêutica. UNINTA.Sobral, Ceará.
kelvia2003@gmail.com

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação desordenada de precursores linfoides, afetando células B. Representa um desafio, com diferenças clínicas significativas, e alta incidência. O tratamento convencional possui limitações, resultando em baixas taxas de cura. O trabalho objetiva compreender a imunoterapia com células CAR-T como uma inovação para o tratamento da LLA de células B, abordando as apresentações clínicas, etiologia e fisiopatologia. Metodologia: Realizada uma revisão de literatura abrangendo artigos publicados entre junho de 2018 e julho de 2020, nas bases de dados SciELO e PubMed. Os descritores incluíram "leucemia linfoblástica aguda", "terapia com células CAR-T" e "neoplasia". Resultados: A LLA apresenta variações clínicas significativas. O tratamento convencional baseado em quimioterapia tem limitações, especialmente em adultos, resultando em baixas taxas de cura. A imunoterapia com células CAR-T, direcionada ao marcador CD19, tem demonstrado eficácia no tratamento de células B, oferecendo altas taxas de remissão em pacientes refratários. No entanto, apresenta efeitos colaterais graves, como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Considerações finais: A imunoterapia com células CAR-T surge como uma inovação para o tratamento da LLA. No entanto, desafios relacionados à toxicidade exigem uma avaliação dos benefícios e riscos. Essa terapia tem potencial de melhorar as perspectivas clínicas de pacientes com LLA. É importante continuar refinando abordagens terapêuticas para aprimorar resultados e minimizar os efeitos adversos.

PALAVRAS-CHAVES: Leucemia Linfoblástica Aguda; Terapia com Células CAR-T; Neoplasia.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das formas mais comuns de câncer em crianças, com um pico de incidência em crianças com menos de 5 anos. Além disso, embora a maioria dos casos ocorra em crianças, a maioria das mortes relacionadas à LLA ocorre em adultos (MALLARD e MOHTY, 2020). Isso destaca a necessidade de uma compreensão mais profunda da doença e de tratamentos eficazes em todas as faixas etárias.

A classificação da LLA surgiu em 1976 pelo French-American-British (FAB) afim de classificar, de acordo com a morfologia das células com os tipos mais encontradas. É uma doença heterogênea, com subtipos diferentes, incluindo LLA de células B e T, cada um com características específicas. Essa diversidade na apresentação da doença torna crucial uma classificação precisa, pois os tratamentos e prognósticos variam de acordo com o subtipo (MALLARD e MOHTY, 2020).

O diagnóstico é feito por avaliação do aspirado de medula óssea, como mielograma, imunofenotipagem, testes moleculares (genéticos) ou imunohistoquímica, que evidenciam mais de 20% de linfoblastos no material analisado. Atualmente, a quimioterapia é considerada a primeira linha no tratamento, podendo atingir 90% de cura em crianças; este valor decai em adultos. O transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas pode ser usado em grupos de pacientes com piores prognósticos, favorecendo a cura (ANNESLEY et al., 2018).

O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como a imunoterapia com células CAR-T, representa um progresso significativo na luta contra a LLA. Essa terapia, recentemente aprovada pela FDA Food and Drug Administration, oferece uma perspectiva promissora para pacientes que não respondem bem à terapia convencional, demonstrando uma alta seletividade, potencial curativo e baixa toxicidade (INCA, 2020).

O tratamento da LLA pode ser longo e custoso, afetando não apenas a saúde física e emocional dos pacientes, mas também suas famílias e sistemas de saúde. Portanto, é importante buscar opções terapêuticas mais eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos associados ao tratamento.

Em resumo, a relevância da pesquisa e do tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) é inegável, devido à sua alta incidência, variedade de subtipos, impacto na saúde pública, avanços terapêuticos e impacto social e econômico. O compromisso contínuo com a compreensão da doença e o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes são essenciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa neoplasia.

2 OBJETIVO

O trabalho objetiva compreender acerca da imunoterapia com células CAR-T, como uma inovação para o tratamento da LLA de linhagem B, abordando suas apresentações clínicas, etiologia e fisiopatologia.

3 METODOLOGIA

Consistência em um estudo exploratório, onde foi realizada uma revisão de literatura, abrangendo publicações indexadas nas bases de dados SciELO e PubMed. Como critérios de inclusão foram adicionados artigos compreendidos no período entre junho de 2018 a julho de 2020. Os descritores do estudo foram: Leucemia Linfoblástica Aguda; Terapia com Células CAR-T; Neoplasia.

4 RESULTADOS

Os estudos selecionados mostraram que a LLA é uma neoplasia multifatorial, originada na medula óssea, que promove proliferação descontrolada de linfoblastos, e dependendo da etapa em que se desenvolve essa proliferação, podem ser originados diferentes fenótipos da LLA (WYATT e BRAM, 2019). Em crianças, a LLA é a neoplasia maligna mais comum, representando desafios clínicos em crianças e adultos (WYATT e BRAM, 2019).

Os sinais e sintomas da LLA, são decorrentes da infiltração da medula óssea por blastos linfóides, o que repercutirá em alterações laboratoriais visualizadas no sangue periférico, com o exame hemograma, que são anemia, evidenciando palidez, fadiga, com a presença da plaquetopenia, pode-se observar o surgimento de petéquias e sangramentos, já a neutropenia moderada a severa, surge a febre (ATIENZA, 2018).

Estudos revelaram que a quimioterapia consiste nas fases de indução, consolidação e manutenção, associada à profilaxia do SNC. Contudo, mesmo sendo o método terapêutico de escolha, é inespecífica, já que, além de agir sobre células tumorais, também comprometem tecidos normais, ocasionando as reações adversas. A primeira fase do tratamento, a fase de indução, é dada para restaurar a produção normal de células sanguíneas e, atingir a remissão da doença (KANTARJIAN e JABBOUR, 2019). A fase de consolidação, objetiva erradicar as células neoplásicas residuais (BRENTJENS, 2020). E por fim, a manutenção, que dura em média dois anos, na busca de prevenir a recidiva e remissão a longo prazo (WYATT e BRAM, 2019).

O tratamento consiste na depleção específica de linfócitos totais na medula óssea, por quimioterapia, seguida de sua substituição por infusão das células CAR-T específicas (PAUL e KANTARJIAN, 2019). Os anticorpos monoclonais se ligam a um alvo específico, podendo induzir citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e indução direta de apoptose. A nova terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos foi aprovada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linfócitos B, especialmente para os casos recidivados ou refratários ao tratamento convencional (BROWN e SHAH, 2018).

Como em qualquer tratamento, a terapia por CAR-T pode gerar consequências, sendo mais comuns, a hipotensão, calafrios, febre e leucopenia, que podem ser facilmente revertidas. No entanto, pode gerar efeitos de difícil manejo, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade grave (BROWN e SHAH, 2018). Uma outra grave complicação pode ser decorrente da neurotoxicidade, que pode gerar uma inflamação difusa causada por células T ou outro mecanismo que ainda não elucidado (ACS, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia linfoblástica aguda é uma neoplasia que acomete as células sanguíneas, levando como consequência a proliferação clonal descontrolada das células, afetando gravemente o indivíduo. A imunoterapia, utilizando CAR-T, vem se mostrando um tratamento promissor, com resultados satisfatórios obtidos em muitos estudos. Com isso, as terapias gênica, celular e imunoterapia mostram boas expectativas para o futuro do tratamento e cura de pacientes com neoplasias hematológicas avançadas.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). Key statistics for acute lymphocytic leukemia (ALL) [Internet]. **Atlanta: ACS**. 2019.
2. ANNESLEY, C.E.; SUMMERS, C.; CEPPI, F.; GARDNER, R.A. The Evolution and Future of CAR T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Clin Pharmacol Ther**. 2018;103(4):591-598.
3. ATIENZA, A.L. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. **Pediatr Integral**. 2018; XX (6):380-9.
4. BRENTJENS, R.J.; DAVILA, M.L.; PARK, J., et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. **Sci Transl Med**. 2020 Mar;5(177):177ra38.
5. BROWN, P.A.; SHAH, B. Emerging Treatment Options for Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on CAR T-Cell Therapy. **J Natl Compr Canc Netw**. 2018..
6. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Rio de Janeiro: INCA; 2020; [acesso em 2023 Set 19]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/leucemias>.
7. MALLARD, F.; MOHTY, M. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**. 2020;395(10230):1146-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
8. PAUL, S. ; KANTARJIAN, H. Adult acute lymphoblastic leukemia. **Mayo Clin Proc**. 2019;91(11):1645-66. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
9. WYATT, K.D.; BRAM, R.J. Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Hum Immunol**. 2019;80(6):400-8.<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.01.011>.