O Uso de Anticorpos Monoclonais em Pacientes com Leucemias Agudas

Autor(res)

Francis Fregonesi Brinholi
Ana Alice De Araujo

Categoria do Trabalho

TCC

Instituição

UNOPAR / ANHANGUERA - PIZA

Introdução

As leucemias agudas são neoplasias hematológicas caracterizadas pela hiperproliferação de células progenitoras hematopoiéticas devido a alterações em seu DNA, resultando no acúmulo de células imaturas que não desempenham a função normal das células do sangue. Elas são classificadas principalmente em leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfoide aguda (LLA). As leucemias agudas são caracterizadas por sua rápida progressão e agressividade, exigindo intervenção terapêutica imediata. Os tratamentos convencionais para leucemias agudas, como quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco, podem ser eficazes em muitos casos, mas estão associados a diversos efeitos adversos e complicações, incluindo toxicidade, imunossupressão e risco de infecções, sendo o público-alvo dessa doença, pessoas de grupos de risco como idosos e crianças, constituindo assim a importância da pesquisa clínica de novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes e menos tóxicas para melhora na qualidade de vida desses pacientes.

A imunoterapia, que utiliza o sistema imunológico do próprio paciente para combater as células cancerígenas, surge como uma alternativa promissora. Entre as imunoterapias, os anticorpos monoclonais têm se destacado como biofármacos com grande potencial no tratamento das leucemias agudas devido sua seletividade, o qual reduz os efeitos colaterais em comparação dos tratamentos convencionais. Os anticorpos monoclonais (mAbs) são produzidos laboratorialmente a partir de um mamífero geneticamente modificado, com posterior seleção de hibridomas e clonagem das células de interesse, sendo eles: as células CAR-T, inotuzumab ozogamicina, gemtuzumab ozogamicina e blinatumomab.

Objetivo

Este trabalho objetiva explorar as terapêuticas mais recentes da imunoterapia, sendo elas os anticorpos monoclonais CAR-T, inotuzumab ozogamicina, gemtuzumab ozogamicina e blinatumumab, destacando seus desafios e perspectivas como tratamento em pacientes oncohematológicos, bem como sua acessibilidade para população geral.

Material e Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, tendo como meios a busca de materiais nas bases de dados como Google Acadêmico, SciELO e PubMed. A pesquisa foi realizada a partir de dados selecionados de

livros, artigos, revistas e estudos publicados nos últimos 10 anos, sendo que foram pesquisados nas línguas portuguesas e inglesas. Foram excluídos da análise estudos que não se focavam diretamente no uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de leucemias agudas, bem como artigos de opinião, editoriais e resumos de congressos sem publicação completa revisada por pares. As palavras-chave utilizadas na busca foram: leucemias, anticorpos monoclonais e imunoterapia.

Resultados e Discussão

Segundo Pelcovits e Niroula (2020) na LMA as células afetadas são os mieloblastos, precursores dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, tendo sua prevalência em idosos acima de 60 anos de idade, representa cerca de 20% das leucemias agudas da infância e 80% dos casos em adultos, sendo responsável por um terço de todas as leucemias diagnosticadas.

Devido a insuficiência medular pela proliferação de mieloblastos descontrolada há uma hematopoiese ineficaz, resultando em anemia, infecções e sangramentos, ocasionando sinais e sintomas como cansaço e dispnéia às atividades físicas, palidez, febre, sinais de manchas na pele, sangramento nas mucosas, nariz e outros locais. O hemograma dos pacientes com LMA geralmente apresenta uma leucocitose acentuada pela presença de mieloblastos, anemia, trombocitopenia e em alguns casos há presença de bastonete de Auer (Puggina, 2020).

Segundo Fernandes (2024), na LLA, os danos ocorrem nos linfoblastos, que dão origem aos linfócitos. Essas células anormais se infiltram no timo e nos gânglios linfáticos, proliferando continuamente, mas sem se diferenciarem em células funcionais. A LLA pode causar sintomas clínicos como anemia, infecções, palidez e hemorragias, e em casos mais graves, aumento dos gânglios, inflamação dos testículos, vômitos, dor de cabeça e acometimento ocular. A LLA é o câncer infantil mais prevalente, mas também ocorre em adultos, geralmente de forma mais agressiva.

Os fatores de risco para as leucemias agudas envolvem fatores intrínsecos e/ou extrínsecos como a exposição à radiação ionizante, vírus oncogênicos, uso de substâncias químicas, utilização de medicamentos e histórico familiar, sendo que os fatores genéticos possuem grande importância na etiologia dessas doenças, visto que existe associação de anormalidades cromossômicas próprias dentro de várias síndromes como anemia de Fanconi, síndrome de Down e síndrome de Bloom (Fernandes et al., 2024).

No tratamento das leucemias o maior objetivo é que haja a destruição das células leucêmicas, permitindo que a medula óssea torne a produzir células saudáveis. Após considerar alguns fatores, como idade e quadro clínico do paciente, é então escolhido o melhor protocolo terapêutico, sendo o tratamento convencional feito com a quimioterapia (combinando quimioterápicos), e feito o controle das infecções, hemorragias e prevenção ou combate de doenças no sistema nervoso central. Em algumas é ainda preferível o transplante de medula, sendo ambas, um tratamento com altas taxas de complicações (Reis et al., 2024).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são biofármacos derivados de imunoglobulinas modificadas, com alta especificidade para um determinado alvo, sendo que sua produção envolve a imunização de um camundongo com o antígeno desejado, seguida da retirada de linfócitos B do baço, que produzem os anticorpos, sendo então fundidos com células de mieloma para formar hibridomas, que possuem a capacidade de proliferação contínua e secreção de imunoglobulinas contra o antígeno. As células de hibridoma são selecionadas para garantir a

produção eficiente dos mAbs (Lima; Simão; Sobrinho, 2023).

Segundo Cordeiro et al. (2014), os anticorpos monoclonais são divididos em 3 classificações: murinos, quiméricos e humanizados. Murinos são aqueles derivados totalmente de camundongos, com alta taxa de imunogenicidade, já os anticorpos quiméricos possuem a região constante humana e região variável de camundongo, porém ainda eram imunogênicas, assim cientistas sintetizaram anticorpos humanizados que reduziu ao máximo as reações imunológicas por possuírem apenas as regiões hipervariáveis (CDRs) de camundongo e o restante molecular humano.

As principais classes de anticorpos monoclonais abordadas neste trabalho são: CAR-T, inotuzumab ozogamicina, gemtuzumab ozogamicina e blinatumomab.

As células CAR-T são células T do próprio paciente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico que reconhece especificamente os blastos leucêmicos em pacientes com LLA. A terapia com células CAR-T apresenta a vantagem de sua citotoxicidade maleável, com menor dano às células normais. Estudos clínicos demonstraram altas taxas de remissão completa com essa terapia, levando à sua aprovação pelo FDA e ANVISA (Elias et al, 2024).

De acordo com Lima, Simão e Sobrinho (2023), o inotuzumab ozogamicina é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD22 ligado à caliqueamicina (um antibiótico antitumoral). É utilizado no tratamento de pacientes adultos com LLA-B recidivante ou refratária, apresentando altas taxas de remissão completa em comparação com a quimioterapia intensiva padrão.

O gemtuzumab ozogamicina é um anticorpo humanizado anti-CD33 também ligado à caliqueamicina. Ao se ligar às células cancerígenas, induz quebras na dupla cadeia do DNA, levando à morte celular por apoptose. É indicado para tratar pacientes com LMA em combinação com a quimioterapia, demonstrando eficácia na melhora da sobrevida livre de eventos (Pfizer, 2024).

Por outro lado, o blinatumomab é um anticorpo biespecífico que se liga simultaneamente ao CD19 das células B cancerígenas e ao CD3 das células T, ativando as células T para destruir as células tumorais. Sua principal desvantagem é sua curta vida útil, exigindo infusão intravenosa contínua e internação do paciente. No entanto, demonstra ser uma alternativa inovadora para o tratamento de LLA-B em adultos e crianças, incluindo pacientes com cromossomo Philadelphia positivo ou negativo (Dias e Wayhs, 2024).

Em resumo, os diferentes tipos de mAbs apresentam distintos mecanismos de ação e indicações de tratamento, bem como vantagens e desvantagens. A escolha do anticorpo monoclonal mais adequado requer uma análise completa das características do paciente.

Apesar dos avanços promissores, o acesso à imunoterapia, incluindo os anticorpos monoclonais, ainda é restrito no Brasil. O Projeto de Lei n.º 5.514/23 busca assegurar o acesso gratuito e universal à imunoterapia para pacientes com câncer, mas ainda aguarda aprovação. Atualmente, a terapia é oferecida principalmente na rede privada de saúde devido ao seu alto custo, o que limita o tratamento para populações em situação de vulnerabilidade econômica (Menezes et al., 2024).

Conclusão

A imunoterapia com anticorpos monoclonais (CAR T, inotuzumab ozogamicina, gemtuzumab ozogamicina e blinatumumab) representa uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento de leucemias agudas. Esses anticorpos demonstraram eficácia e segurança significativas em comparação com as terapias convencionais, com menor toxicidade e maior especificidade.

No entanto, é fundamental reconhecer e abordar os desafios da imunoterapia, como o alto custo, o acesso limitado, a resistência tumoral e os efeitos adversos. São necessárias medidas colaborativas entre pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas para reduzir o custo das terapias, aumentar a acessibilidade e otimizar os protocolos de tratamento, visando maximizar os benefícios da imunoterapia e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com leucemias agudas.

Referências

BRASIL. Projeto de Lei n.º 5.514, de 16 de novembro de 2023. Dispõe sobre o acesso gratuito e universal à imunoterapia para pacientes com câncer e dá outras providências. Câmara dos Deputados, Brasília, DF, 2023. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2367061. Acesso em: 19 out. 2024.

CORDEIRO, Maria Lúcia da Silva. et al. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. Revista Saúde e Ciência, 2014. Disponível em: http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/31628. Acesso em: 15 out. 2024.

ELIAS, Guilherme dos Santos. et al. Implicações de Células CAR-T em Pacientes com Leucemia Linfoide Aguda. REVISTA ESFERA ACADÊMICA SAÚDE Volume 8, número 2: 79, 2023. Disponível em: https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2024/07/revista-esfera-saude-CORPO_COMPLETA_-v08-n02-ISSN_2526-1304-3.pdf#page=79. Acesso em: 19 out. 2024.

FERNANDES, Alessandra Barone Briani, et al. FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar, v.5, n.11, 2024. Disponível em: https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/5977. Acesso em: 16 mar. 2025.

FERNANDES, Maria Fernanda Lourenço. Leucemia: uma revisão da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2024. Disponível em: https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/7779. Acesso em: 20 ago. 2024.

LIMA, Irani Barbosa de; SIMÃO, Estefani Pontes; SOBRINHO, Tadeu José da Silva Peixoto. Neoplasias Hematológicas - Terapias com Anticorpos Monoclonais no Tratamento das Leucemias Agudas. Caruaru – Pernambuco: Atena Editora, 2023. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://atenaeditora.com.br/catalogo/download-post/78256&ved=2ahUKEwih6oqciqOJAxVVK7kGHTZXBlYQFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw2Npfv_TIqDEhHMyHuTqaJM. Acesso em: 15 out. 2024.

MENEZES, Júlia Teixeira de. et al. Fármacos Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: uma Perspectiva Brasileira. Revista Brasileira de Cancerologia, [S. l.], v. 70, n. 1, p. e–174462, 2024. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/4462. Acesso em: 19 out. 2024.

PELCOVITS, Ari; NIROULA, Rabin. Acute Myeloid Leukemia: A Review. Rhode Island medical journal (2013) vol. 103,3 38-40. 1 abr. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/. Acesso em: 20 ago. 2024.

PFIZER. Mylotarg ®: gentuzumabe ozogamicina: bula. 2024. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/bulas/mylotarg. Acesso em: 19 out. 2024.

PUGGINA, Déborah Amaral Barcellos. UM PANORAMA GERAL SOBRE AS LEUCEMIAS. São José do Rio Preto - São Paulo, 2020. Disponível em:https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/72.pdf. Acesso em: 16 mar. 2025.

REIS, Maria Angélica Otero de Melo dos. et al. Avanços no Diagnóstico e Tratamento de Neoplasias: uma abordagem atualizada. Rosário: Pasteur, 2024. livro digital; p.101-122; ed. I. Disponível em: https://sistema.editorapasteur.com.br/uploads/pdf/publications/AVAN%C3%87OS%20NO%20DIAGN%C3%93STICO%20E%20TRATAMENTO%20DE%20NEOPLASIAS:%20UMA%20ABORDAGEM%20ATUALIZADA%20-%20Edi%C3%A7%C3%A3o%20I-0f2fe995-5ccd-4ea8-adce-34a0579cad85.pdf Acesso em: 20 ago. 2024.

WAYHS, Carlos Alberto Yasin; DIAS, Daiane de Oliveira. Anticorpos biespecíficos em neoplasias hematológicas. RevSALUS-Revista Científica Internacional da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia, v. 6, n. 1, 2024. Disponível em: https://www.revsalus.com/index.php/RevSALUS/article/view/640. Acesso em: 19 out. 2024.