



TECNOLOGIA FARMACÊUTICA APLICADA NO MELHORAMENTO DE FÁRMACOS APLICADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS E/OU IMUNOLÓGICAS – LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA)

DÁVILA KELLY MAIA; LETICIA FERREIRA DOS SANTOS; LUCAS BEZERRA COSTA SILVA; MARCIA BEZERRA MARINHO SARA HELLEN DE ARAÚJO MACHADO

RESUMO

O artigo discute a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), um câncer que afeta os glóbulos brancos produzidos na medula óssea. É a doença maligna mais comum durante a infância e ocorrem alterações nas células linfoblásticas presentes na medula óssea. **OBJETIVOS:** o presente estudo busca apresentar novos tratamentos empregados na Leucemia Linfóide Aguda, em comparação com os já existentes e convencionais, sob a ótica da tecnologia farmacêutica. **MÉTODOS:** revisão bibliográfica integrativa de caráter qualitativo. No processo de busca foram consideradas as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas português, inglês e chinês entre os anos de 2015 a 2023, na seção resultados. **RESULTADOS:** A quimioterapia é o tratamento mais adequado, mas apresenta riscos, principalmente para adultos com prognóstico baixo. Por isso, novas técnicas de imunoterapia, como a terapia com células T-CAR, estão sendo pesquisadas. **CONCLUSÃO:** O tratamento depende do estágio da doença e da individualidade de cada paciente. Dessa forma, é de extrema importância o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da Leucemia e adoção da tecnologia farmacêutica, visando a diminuição destes efeitos adversos a fim de trazerem segurança e comodidade para estes pacientes.

Palavras-chave: tratamentos inovadores; nanopartículas; blastos; imunoterapia;.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Bennet (1985), leucemia é um tipo de câncer que se origina como alteração genética adquirida nos glóbulos brancos produzidos na medula óssea, diferenciam-se em crônica e aguda, atingindo a linhagem mieloide e/ou linfóide. A aguda é de progressão rápida, afetando a maior parte das células que não estão formadas (blastos), essas não possuem qualquer função, multiplicam-se de forma incontrolável e acumulam-se na medula óssea”. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) são classificadas em B-Leucemia Linfoblástica Aguda e T-Leucemia Linfoblástica aguda.

Hoffbrand e Moss (2013; pag. 224) afirmam que a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é causada pelo acúmulo de linfoblastos na medula óssea e é a doença maligna mais comum durante a infância. “Nessa doença, ocorrem alterações nas células linfoblásticas presentes na medula óssea (MO), que apresentam alta capacidade de proliferação celular, porém não de diferenciação em célula madura, predominando no sangue periférico células imaturas em diferentes estágios de maturação. A perda dessa capacidade de

diferenciação e maturação associada a uma multiplicação desordenada (em ordem geométrica) faz com que essas células imaturas não só se acumulem na MO, diminuindo drasticamente a hematopoiese normal, como migrem e invadam outros órgãos: linfonodos, baço, rins, sistema nervoso central, gônadas etc.” (FARIAS; CASTRO, 2004).

“A tecnologia farmacêutica proporciona o lançamento de produtos novos ou melhorados constituindo elemento central no padrão de competição da indústria, possibilitado pela inovação tecnológica, exigindo elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento (doravante P&D)” (BASTOS, D. 2005, pag.273).

Magalhães et. Al (2003) confirma que a competitividade industrial, atrelado com as inovações tecnológicas, elevam os custos em P&D. Por outro lado, traz benefícios através de tratamentos e meios de diagnósticos inovadores, seja por meio de um mecanismo de liberação do fármaco diferenciado ou novos métodos de identificação de uma patologia.

“É considerado o tipo de leucemia mais comum na infância correspondendo de 75% a 80% dos casos. Embora afetando todos os grupos etários, a LLA tem sua maior incidência em crianças entre 1 a 5 anos de idade com um pico por volta dos 3 a 4 anos.” (CRISTOFANI, 2001).

“A LLA incide na população numa frequência de 1:25.000 indivíduos do grupo etário de 0 a 14 anos. O risco de uma criança desenvolver leucemia nos primeiros 10 anos de vida é de 1: 2.880” (LOPES, 2005). Sendo os linfócitos B responsáveis por aproximadamente 85% dos casos de LLA, sendo que os linfócitos T correspondem a 15%.

A terapêutica da LLA é uma área em renovação. Tratamentos inovadores, com maior especificidade para o alvo terapêutico e menor grau de toxicidade para o organismo, têm vindo a substituir a quimioterapia convencional. É o caso da imunoterapia, que utiliza anticorpos monoclonais contra os marcadores de superfície expressos pelas células neoplásicas, como CD20, CD19 e CD22, conjugados, ou não, com fármacos citotóxicos. Outras terapêuticas emergentes incluem os inibidores do proteossoma e os inibidores de tirosina-cinase. (ANTUNES, 2019, pag.4)

No emprego do desenvolvimento de medicamentos, a tecnologia farmacêutica atua principalmente inovando tratamentos já existentes, aprimorando-os e trazendo maior comodidade aos pacientes, em amplos aspectos. “A necessidade de uma metodologia de detecção mais sensível permanece não atendida no futuro gerenciamento da LLA. A detecção e quantificação de níveis muito baixos pode ajudar a seguir o curso da doença com mais precisão e, assim, adequar com mais precisão as escolhas terapêuticas personalizadas e atualizadas” (HYUN-GYUNG et al, 2011, p. 896)

Desta forma, o presente estudo busca apresentar novos tratamentos empregados na Leucemia Linfóide Aguda, em comparação com os já existentes e convencionais, sob a ótica da tecnologia farmacêutica

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O Presente artigo apresenta uma revisão bibliográfica integrativa de caráter qualitativo. Os dados coletados são decorrentes de fontes de evidências primárias e secundárias, onde estudos publicados em bases de dados indexadas foram utilizados. No processo de busca foram consideradas as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados nos idiomas português, inglês e chinês entre os anos de 2015 a 2023, para seção de resultados, levando em conta os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): nanotecnologia, sistema de liberação de fármacos, leucemia linfóide aguda e tecnologia farmacêutica.

Inicialmente foram identificados nas bases de dados 1608 artigos, sendo 1216 na

BVS, 94 no Scielo e 300 no Google acadêmico. No processo de elegibilidade, após leitura dos títulos e resumos, aplicação de filtros para facilitar a pesquisa e remoção das duplicidades restaram 16 artigos que foram analisados dentro dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa, sendo utilizados para composição do artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como foi abordado, o tratamento mais adequado para a LLA são as quimioterapias de acordo com o protocolo mais adequado conforme as condições citogenéticas, imunológicas, clínicas ou de outros órgãos para a remissão de LLA. Sendo o transplante de células tronco uma das opções de tratamento para a doença, portanto há riscos principalmente para adultos por possuir um prognóstico baixo.

Logo, foram pesquisadas novas estratégias promissoras de tratamento da LLA como as imunoterapias, nas quais tem se intensificado na redução de tratamentos convencionais, por exemplo as quimioterapias, que é um método inespecífico podendo afetar tanto células tumorais quanto normais. A terapia com células T-CAR (Receptores quiméricos de células T) classificam-se como uma imunoterapia promitente no tratamento da LLA, na qual já se mostrou eficaz em ensaios clínicos com remissão de 94% da doença. Outros medicamentos realizam procedimentos de imunoterapia por anticorpos monoclonais, bem como a utilização de Blinatumomab (Blinicyto) (MAUDE et al., 2015; LEE et al., 2015; MARTHO; DEGASPERI, TARSITANO, 2017; SOCIETY, 2021).

A principal realização para a identificação e respostas para as células neoplásicas são através dos TCRs (Receptores de células T) por meio de antígenos expressos por essas células neoplásicas que são apresentados por uma molécula do complexo de histocompatibilidade maior (MHC). (KERSHAW et al, 2013).

De acordo com Maude, et al (2015), Diante disso, os receptores antigênicos quiméricos (CAR) possuem a capacidade de elevar a ação destrutiva de linfócitos contra células neoplásicas através do mecanismo de TCR. Sendo assim, as células T-CAR (Receptor antigênico quimérico de célula T) são utilizadas em técnicas de imunoterapia na qual é capaz de atuar no reconhecimento de antígenos de células tumorais. Neste ínterim, os CARs, diferentemente dos TCRs, aplicam estruturas moleculares independentes do MHC (MAUS et al., 2014)

Desta forma, a molécula CAR constitui-se de porções de domínio extracelular, intracelular e transmembranar. Assim, a porção de domínio extracelular da molécula CAR, onde é formada por anticorpos monoclonais específicos, isto é, cadeia simples de fragmento variável (ScFv), de maneira que torna-se como função principal o reconhecimento de antígenos. Portanto, já o domínio intracelular faz parte da constituição do TCR, sendo responsável pelo recebimento de sinais de ativação para o ataque (tradução de sinais). Em suma, as regiões extracelular e intracelular que são conectadas pelo domínio transmembranar são responsáveis pelo transporte de sinais do anticorpo do domínio extracelular para o domínio intracelular. (GAMBERALE, 2014; MAUS et al., 2014; MARTHO; DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

Segundo Martho; Degasperi in Tarsitano, (2017), a molécula CAR se manipula em organismos *in vivo* para que assim sejam expressos em células citotóxicas (TCD8+). O alvo ideal para as células T-CAR na LLA são antígenos expressos (CD19), presentes em células precursoras B, pois esta é a linhagem principal de células leucêmicas na LLA. A CD19 também é o principal alvo de antígeno de células B pesquisado, pois pode ser encontrada na maioria das doenças decorrentes dessa linhagem. Seguindo o raciocínio de Martho; Degasperi in Tarsitano, (2017), primeiramente são utilizados métodos específicos *in vitro* para a síntese da molécula CAR, com isso seus componentes constituintes são conseguidos através de esplenócitos que são células maduras do sistema

imunológico localizados na polpa branca do baço, na qual são primeiramente imunizados contra o antígeno CD19 das células B. Assim, são isoladas as regiões do RNA mensageiro desses esplenócitos que codificam o CD19

Logo, a porção de domínio extracelular do CAR é realizada através da produção de um hibridoma (linhagens celulares para produção do anticorpo desejado), em que se isolam fragmentos codificantes desse anticorpo específico, contra o CD19, em seguida é realizado diversas PCRs para amplificar e combinar os RNAs mensageiros, para que assim seja formado a sequência específica de interesse (JENSEN; RIDELL, 2015; MAUDE et al., 2015).

Neste caso, logo após a construção da sequência gênica da molécula CAR, a mesma é incorporada em vetores do tipo lentivírus, nos quais devem fazer a transferência gênica dessa sequência. Posteriormente, é realizada a incorporação desta a célula TCD8+ retirados do paciente por aférese, e ainda in vitro o lentivírus transduz a sequência gênica com a ação da transcriptase reversa viral, esse RNA vai ser transcrito em DNA e se integrar ao genoma da célula TCD8+, começando assim a produzir receptores específicos em sua membrana contra o CD19 de células B, resultando-se assim uma célula T-CAR, a qual será infundida no paciente (JENSEN; RIDELL, 2015; MAUDE et al., 2015; LUKASHEV; ZAMYATIN, 2016)

A eficiência da terapia com células T-CAR, vem sendo apresentado com resultados positivos e significativos em estudos, obtendo-se as taxas de remissão da LLA nas quais foram quase completas (DAVILA et al., 2014; MAUDE et al., 2015; LEE et al., 2015; WEL et al., 2017). Desta forma, o tratamento com pacientes dirigidos com a imunoterapia com células T-CAR podem-se mostrar com sintomas contrários, portanto não tão graves que o tratamento com quimioterapia ou radioterapia (MARTHO; DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

Consoante Wei et al., (2017), Um dos principais sintomas decorrentes dessa imunoterapia é a diminuição do número de células B circulantes, visto que ocorre pelo ataque das células T-CAR contra essa linhagem que possui expresso o antígeno CD19 em sua membrana. No entanto essa linhagem pode ser renovada após a morte das células T-CAR, na qual uma diminuta população se encontra na medula óssea após a imunoterapia com células T-CAR, podendo o paciente receber imunoglobulinas isoladas intravenosamente para não ter um comprometimento debilitado do sistema imunológico.

Indubitavelmente, devido a outros sintomas são incluídos a liberação exacerbada de citocinas das células T (IFN- γ , interleucinas) na qual podem causar quadros febris e inflamatórios nos pacientes, sendo que a liberação dessas citocinas pode levar a estimulação de macrófagos. Neste mesmo íterim, este sintoma pode ser controlado ou reduzido pela supressão das reações imunológicas através de corticóides. (GRUPP et al., 2013; LEE et al., 2014; MARTHO; DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

Em suma, a imunoterapia é o uso de medicamentos para ajudar o próprio sistema imunológico do paciente a reconhecer e destruir as células cancerígenas de forma eficiente.

Sendo assim, alguns tipos de imunoterapia são usados em determinadas no tratamento da leucemia linfóide aguda em determinadas situações. (SOCIETY, 2021).

Ademais, diante dos tratamentos convencionais da LLA, o tratamento por T-CAR vem sendo visto como uma técnica de imunoterapia eficaz contra a doença, apresentando taxas de remissão quase completas. Logo, vem-se apresentando grandes destaques nos últimos anos, sendo até mesmo liberada em 2017 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, como uma terapia genética contra a LLA. (SOUZA et al., 2020).

É indubitável dos efeitos adversos utilizando a técnica de imunoterapia por células T- CAR, no entanto torna-se mais eficiente que os demais tratamentos de quimioterapias e radioterapias, sendo elas efeitos irreversíveis. Podemos ressaltar que a qualidade de vida dos pacientes decorrentes dessa técnica também se apresentou mais satisfatória. A Priori, a imunoterapia com células T-CAR é uma técnica promissora no tratamento da LLA favorecendo um grande número de pacientes no decorrer dos anos, não apenas para esta enfermidade, mas também para outros tipos de câncer. (SOUZA et all., 2020).

Vale salientar que, para o tratamento em si, o paciente deve receber quimioterapia por alguns dias para ajudar a preparar corpo. Após o procedimento, eles obtêm as células CAR T como uma infusão em uma veia (IV). Como esse tratamento pode ter efeitos colaterais graves, pois ele é administrado apenas em centros médicos que possuem treinamento especial para esse tratamento (SOCIETY, 2021)

4 CONCLUSÃO

As leucemias são um problema de saúde pública em todo o mundo, se diferenciam em crônica e aguda, atingindo a linhagem mielóide e/ou linfóide. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença hematológica maligna é curável tendo maior predominância na fase da infância e juventude sendo essencial o diagnóstico precoce para que se possa realizar o acompanhamento adequado.

O tratamento depende do estágio da doença e da individualidade de cada paciente, podendo incluir quimioterapia, transplante de medula óssea, medicamentos direcionados que visam eliminar as células cancerígenas, muitos desses medicamentos acabam trazendo vários efeitos adversos. Dessa forma, conclui-se que é de extrema importância o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da Leucemia e adoção da tecnologia farmacêutica, visando a diminuição destes efeitos adversos a fim de trazerem segurança e comodidade para estes pacientes.

REFERÊNCIAS

BENNET, J.M. The classification of the acute leukemia: Cytochemical and morphologic considerations. In: WIERNIK, P.H. et al. Neoplastic diseases of the blood. Ed PH e et. New York: Churchill, Livingstone, 1985.

CRISTOFANI, L.M; ODONE, V. Leucemia Linfocítica Aguda na Infância (LLA). In: GRISI, S.; ESCOBAR, A.M. Prática pediátrica. Editor Atheneu, 2001, p 749-752.

DAVILA, M. L., KLOSS, C. C., GUNSET, G., & SADELAIN, M. (2013). CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B Cell Aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia. PloS one, 8(4), e61338.

FADERL S, TALPAZ M, ESTROV Z, KANTARJIRAN, H. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann Intern Med 1999; 131: 207-19

GAMBERALE, R. (2014). CAR T cells: Fundamentos de esta prometedora terapia imunológica. Hematologia, 18, 28-31.

GRUPP, S. A., KALOS, M., BARRETT, D., APLENC, R., PORTER, D. L., RHEINGOLD, S. R., & MILONE, M. C. (2013). Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. New England Journal of Medicine, 368(16), 1509-1518.
HYUN-GYUNG GOH1, YOUNG-SEOK LEE1 et al. Quantificação sensível de doença

residual mínima em leucemia mielóide crônica usando ensaio de reação em cadeia da polimerase digital nanofluídica. **Informa healthcare**. maio de 2011; 52(5): 896–904. DOI: 10.3109/10428194.2011.555569

JENSEN, M. C., & RIDELL, S. R. (2015). Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors. *Current opinion in immunology*, 33, 9-15

LEE, D. W., KOCHENDERFER, J. N., STELIER-STEVENSON, M., et al (2015). T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 385(9967), 517-528.

LOPES, L.F. Detalhes sobre câncer infantil- 2005 – Leucemia na infância MARTHO, L. J., DEGASPERI, G. R., & TARSITANO, C. A. B. (2017).

Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. *CuidArte, Enferm*, 168-173.

MAUDE, S. L., TEACHE, D. T., PORTER, D. L., & GRUPP, S. A. (2015). CD19- Targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 125(26), 4017-4023.

ROWLE JD. Translocações cromossômicas: ligações perigosas revisitadas *Nat Rev Cancer*. 2001; 1(3): 245-50.

SPECTOR, N. (2013). Quimioterapia e radioterapia: recaída, remissão e doença residual mínima. In: Zago, M. A., Falcão, R. P., Pasquini, R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu

VIANA, M. B.; FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico Laboratorial das Leucemias Linfóides. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 40, n. 2, p.91-98, abr. 2004

WEI, G., DING, L., WANG, J., HU, Y., & HUANG, H. (2017). Advances of CD19- Directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, 6(1), 1-7.