



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

SOPHIE BEATRICE DE OLIVEIRA DEINHART

**EFICÁCIA DA TERAPIA CAR-T CELLS NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS
DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

SOPHIE BEATRICE DE OLIVEIRA DEINHART

**EFICÁCIA DA TERAPIA CAR-T CELLS NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS
DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIAS AGUDAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Doutor Tarcísio Vila Verde Santana de Almeida

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha mãe, Eliane Fernandes de Oliveira, por todo o apoio e encorajamento durante o processo de construção deste trabalho. Agradeço ao meu orientador, Dr. Tarcísio de Almeida, por toda a ajuda, compreensão e direcionamentos. Agradeço a toda a minha família e aos meus amigos por acreditarem em mim mesmo quando eu tinha dúvidas. Por fim, e mais importante, agradeço a Deus por me guiar em todos os passos e me permitir concluir mais uma etapa.

RESUMO

Introdução: O câncer se constitui como um dos principais problemas de saúde pública enfrentados na atualidade, sendo que os cânceres hematológicos, como as leucemias, se destacam por sua gravidade acentuada e evolução. Diante disso, avaliar a eficácia da imunoterapia adotiva com células T em uma patologia crítica como a leucemia aguda, além de buscar compreender seus possíveis efeitos adversos, se constitui como um fator relevante na prática médica para orientar a melhor conduta a ser tomada frente aos pacientes. **Objetivo:** Analisar a eficácia da imunoterapia CAR T-Cells no tratamento das leucemias agudas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando as bases de dados PubMed e Cochrane. Foram selecionados artigos caracterizados como ensaios clínicos não-randomizados abordando o uso da imunoterapia CAR T em pacientes com leucemias agudas. Para análise do risco de viés, foi utilizada a escala ROBBINS-I. **Resultados:** Ao final da seleção, quatro artigos foram incluídos para análise, a qual demonstrou que o desfecho de remissão teve incidência de 78,08%, o desfecho de mortalidade teve incidência de 16,43% e o desfecho referente aos efeitos adversos apresentou incidência de 68,49%. Os artigos também reportaram os casos de relapso após tratamento, que apresentaram incidência de 26,02%. Além disso, foi realizada análise da qualidade metodológica dos artigos selecionados, os quais foram classificados como moderados. **Conclusão:** Os artigos selecionados para análise não possuem qualidade metodológica suficiente para gerar uma mudança de conduta no tratamento atual, apesar dos resultados de remissão apresentados serem promissores tendo em vista o prognóstico ruim das Leucemias agudas relapsas/refratárias.

Palavras-chave: Leucemia. Imunoterapia. CAR T-Cells. Eficácia.

ABSTRACT

Background: Cancer is one of the main problems currently faced regarding public health. Hematological malignancies, like Acute Leukemia for an example, stand out for their severity and evolution. Therefore, evaluating the effectiveness of adoptive immunotherapy with T cells in a critical pathology such as acute leukemia, in addition to seeking better understanding about its possible adverse effects, constitutes a relevant factor in medical practice to guide the best approach to be taken towards patients. **Aim:** To evaluate the effectiveness of CAR T-Cells immunotherapy in the treatment of acute leukemias. **Methods:** This is a systematic review, using PubMed and Cochrane databases. Articles characterized as non-randomized studies that analyzed the effectiveness of CAR T Cell therapy in treating Acute Leukemia were selected. To assess the risk of bias, the ROBINS I scale was used. **Results:** At the end of the selection, four articles were included for analysis, which demonstrated that the outcome of remission had an incidence of 78.08%, the outcome of mortality had an incidence of 16.43% and the outcome referring to adverse effects had an incidence of 68.49%. The articles also reported cases of relapse after treatment, which presented an incidence of 26.02%. Furthermore, an analysis of the methodological quality of the selected articles was carried out, which were classified as moderate. **Conclusion:** The articles selected for analysis do not hold sufficient methodological standards to generate a change in current treatment, despite the promising remission results presented when considered the poor prognosis of relapsed/refractory acute leukemias.

Keywords: Leukemia. Immunotherapy. CAR T Cells. Efficacy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
4. METODOLOGIA	15
4.1 Desenho do estudo	15
4.2 Estratégia de busca	15
4.3 Critérios de inclusão e não-inclusão	15
4.4 Extração dos dados	16
4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados	16
4.6 Aspectos éticos	16
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSSÃO	26
7. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

O câncer se constitui como um dos principais problemas de saúde pública enfrentados na atualidade. Como uma das quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade à nível mundial, sua incidência e mortalidade têm crescido, com uma observável mudança em termos dos fatores de risco associados ao maior desenvolvimento de câncer. O fenômeno de inversão da pirâmide etária populacional com envelhecimento progressivo dos habitantes contribui para essa mudança do perfil de adoecimento, com a incidência de cânceres associados a infecções declinando em relação à incidência dos tipos de cânceres associados a hábitos como sedentarismo, erros alimentares, industrialização e exposição a fatores externos associados ao desenvolvimento econômico como poluição ambiental e agrotóxicos.¹

Os cânceres hematológicos são responsáveis por uma parcela considerável dos casos registrados de câncer e se constituem como um grupo diversificado de manifestações, acarretando complicações que variam em grau de complexidade e demandam um manejo rápido e especializado nas chamadas emergências oncológicas, como a neutropenia febril e a síndrome de lise tumoral.²

Dentre os principais cânceres hematológicos, se encontram as leucemias agudas. Definidas como um grupo de alterações hematológicas malignas, caracterizam-se por expansão clonal de células progenitoras imaturas na medula óssea, subdividindo-se em três grandes grupos: Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e um grupo de fenótipo misto de incidência rara (MPAL). O aumento de células não funcionais prejudica a produção e o funcionamento de células saudáveis, levando a trombocitopenia, anemia e leucopenia.³

A causa das leucemias agudas não é evidente. Como sinais e sintomas associados estão o cansaço, perda ponderal importante, falta de ar, sinais de sangramento, febre, infecções, linfonodomegalias, vômitos e cefaleia.⁴ Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento das leucemias agudas estão idade avançada (com atenção especial ao período da infância devido a alta incidência de LLA), quimioterapia prévia, fumo, exposição a agentes ambientais tóxicos, exposição a altas doses de radiação e presença de desordens genéticas; além disso, complicações de origem infecciosa são importantes causas de morbimortalidade em pacientes diagnosticados.³

A Leucemia foi o décimo quinto câncer mais diagnosticado no mundo, com 437,033 casos relatados, seguidos de 309,006 óbitos, segundo o GLOBOCAN, sendo que as incidência e mortalidade são maiores em homens (6.1 por 100.000 quando adotada uma taxa de incidência padronizada por idade) do que em mulheres (4.3 por 100.000 quando adotada uma taxa de incidência padronizada por idade). Já a distribuição etária das leucemias crônicas tende a seguir um padrão unimodal, diretamente proporcional ao aumento da idade, e a das leucemias agudas tende a seguir um padrão bimodal, tendo em vista a grande relevância dessas doenças na infância.⁵ No Brasil, o total de casos novos de leucemia esperados para cada ano do triênio 2020-2022, é de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres.¹

A alta taxa de mortalidade e os efeitos adversos associados ao tratamento atual das leucemias agudas evidencia a necessidade de buscar tratamentos alternativos. Nesse interim, a imunoterapia CAR T-Cells tem se mostrado promissora quanto a atuação nos cânceres hematológicos, uma vez que se utiliza de células T modificadas para combater especificamente as células tumorais. Diante disso, avaliar a eficácia da imunoterapia adotiva com células T em uma patologia crítica como a leucemia aguda, além de buscar compreender seus possíveis efeitos adversos, se constitui como um fator relevante na prática médica para orientar a melhor conduta a ser tomada frente aos pacientes. Ademais, o estado da arte sobre o tema ainda se encontra limitado, tendo em vista o grande contingente de ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais em contraponto a poucos ensaios clínicos randomizados, sendo então uma análise da qualidade metodológica da literatura à disposição interessante para fomentar a produção de novos estudos com cada vez mais qualidade.

2. OBJETIVOS

Primário: Este trabalho objetiva analisar a eficácia da imunoterapia CAR T-Cells no tratamento das leucemias agudas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 As leucemias

“Leucemia” representa a união das palavras gregas *leukós* (branco) e *haêma* (sangue), estabelecendo-se como um termo geral que engloba tipos diferentes de cânceres, os quais podem ser subdivididos de acordo com alguns critérios:

01. Tempo: Agudas ou Crônicas. Enquanto as leucemias agudas têm uma evolução rápida se não tratadas e apresentam grande número de células jovens, conhecidas como blastos, as leucemias crônicas tendem a apresentar baixa quantidade de blastos (ou nenhuma) e uma evolução mais lenta, mesmo na ausência de tratamento imediato.
02. Célula de Origem: Linfóides ou Mielóides. As leucemias que se originam nas células precursoras dos linfócitos são denominadas de Linfóides, enquanto as que se originam nas células precursoras dos eritrócitos, plaquetas e alguns tipos de células brancas são chamadas de Mielóides. Também é importante lembrar que existe o fenótipo misto de Leucemia, conhecido como MPAL.⁶

Como discutido anteriormente, a leucemia aguda se instaura quando há excesso de blastos (células imaturas e disfuncionais) no sangue ou no ambiente medular. Os blastos apresentam um fenômeno de expansão clonal acelerado e prejudicam a produção de células funcionais, levando a pancitopenia e suas variadas consequências.⁷

3.2 Resposta imune antitumoral

A compreensão sobre os mecanismos que regem o surgimento e manutenção de uma célula cancerígena têm sido alvo de discussão há muitos anos. Hanahan e Weinberg, através de seus estudos sobre as propriedades das células cancerígenas, definiram seis principais propriedades habilitadoras da carcinogênese, as quais ficaram conhecidas como Marcos da Carcinogênese. À medida que o conhecimento sobre os chamados marcos da carcinogênese foi sendo consolidado, mais possíveis marcos foram descritos e o impacto do sistema imune nesse processo se confirmou.⁸

É fato que o organismo humano possui, naturalmente, certas defesas frente às células cancerígenas. Essas defesas envolvem uma complexa via de interação, com a

apresentação de antígenos, ativação de células, infiltração de células nos leitos cancerígenos, reconhecimento das células cancerígenas e atuação da imunidade humoral. As células apresentadoras de antígeno, como as dendríticas por exemplo, utilizam-se dos Complexos Principais de Histocompatibilidade Tipo 1 (MHC Tipo 1) para sinalizar aos linfócitos TCD8+ a existência de células cancerígenas. Os linfócitos TCD8+, por sua vez, desempenham um papel relevante na imunidade antitumoral ao produzir uma resposta citotóxica contra os antígenos tumorais ⁹, tendo em vista que, ao detectar os antígenos tumorais, iniciam um processo de preparação e coestimulação com os linfócitos TCD4+, culminando na atuação em duas vias para promover a morte celular: Exocitose granular (mediada pela liberação de granzimas A e B); Ativação de Caspases através do sistema Fas-FasL e subsequente liberação de Citocromo c nas células alvo. As células TCD8+ ainda liberam Interferon- γ (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), os quais corroboram para a citotoxicidade do microambiente tumoral.¹⁰

Em suma, a resposta antitumoral natural pode ser descrita como composta por 3 grandes eventos: Apresentação dos antígenos tumorais pelas células dendríticas (Células Apresentadoras de Antígeno - APCs) através do Complexo Principal de Histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex - MHC); Deslocamento das células dendríticas para os linfonodos e contato com linfócitos T, B e células “Natural Killer” (NK); Deslocamento das células T específicas para o leito tumoral e ligação de seus receptores aos antígenos tumorais.¹¹

Entretanto, é interessante observar que existem alguns mecanismos de escape neoplásicos, os quais corroboram para a diminuição da eficácia do sistema imune no combate ao câncer e que fazem parte dos chamados marcos da carcinogênese, constituindo-se subterfúgios para que as células cancerígenas não sejam afetadas e até mesmo se beneficiem do microambiente imune que as circunda:

01. Imunovigilância e Imunoedição: A imunoedição pode ser definida como uma adaptação do conglomerado de células cancerígenas frente às células imunes. Para entendê-la é necessário compreender que diferentes células do mesmo tumor possuem diferentes graus de expressão antigênica. As células do sistema imune conseguem reconhecer as células cancerígenas de alta expressão antigênica e as combatem, como parte da imunovigilância. Entretanto, as células com baixa expressão antigênica burlam o sistema de reconhecimento e, com o tempo, o próprio sistema imune realiza uma espécie de seleção natural das células

cancerígenas e o tumor passa a ser majoritariamente constituído por células não reconhecidas pelas células T.¹²

02. Acúmulo de mutações: Mutações em genes do complexo principal de histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex - MHC) ou em genes necessários para o processamento do antígeno, resultando na ausência ou deficiência no processo de reconhecimento do tumor pela célula T.

03. Manipulação do Microambiente tumoral: A manipulação do chamado microambiente tumoral é possível por dois mecanismos principais: pela produção de proteínas imunossupressoras, resultando na inibição da ativação da célula T no microambiente tumoral; pela produção de fatores estimuladores pelo estroma de suporte cancerígeno, gerando contínuo feedback positivo.¹³

3.3 Panorama histórico e comparação com tratamento tradicional

A imunoterapia tem origem na compreensão de que um dos melhores tratamentos contra as neoplasias malignas pode ser encontrado nos mecanismos imunes intrínsecos ao organismo humano. Com uma melhor elucidação das vias de escape tumorais e do envolvimento do sistema imune na carcinogênese, alternativas para driblar esses mecanismos têm sido consideradas e desenvolvidas.¹⁴

A presença das células imunes no microambiente tumoral pôde ser observada mesmo em 1836, quando o patologista alemão Rudolf Virchow visualizou um infiltrado linfocitário em uma massa tumoral. Já em 1891, injeções antitumorais já estavam sendo testadas pelo cirurgião William Coley.¹¹

Em 2017, houve a aprovação pela “Food and Drug Administration” (FDA) da primeira imunoterapia CAR T-Cells, conhecida como Tisagenlecleucel (ou Kymriah), para o tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).¹⁵ Já em 2021, foi aprovada também pela FDA a Tecartus, ou brexucabtagene autoleucel.

A imunoterapia CAR T-Cells se constitui como uma grande conquista por seu caráter personalizado no tratamento do câncer, tendo em vista que as próprias células do paciente são submetidas a engenharia genética visando a otimização da resposta imune, disponibilizando, portanto, um maior contingente de células para o combate à malignidade, pois células que anteriormente não tinham TCR (Receptor de Célula T) específico para o tumor passam a ser comprometidas com ele.¹⁶ Essa individualização do

tratamento, por sua vez, permite uma nova abordagem frente aos mecanismos de escape tumorais.

Além disso, quando considerada a atuação do tratamento quimioterápico tradicional, o qual consiste em uma abordagem sistêmica e de alta toxicidade tanto para as células cancerígenas quanto para as células normais, a capacidade da imunoterapia de combater alvos específicos é de grande valia. A associação entre a imunoterapia e a quimioterapia também é uma opção a ser considerada a depender das características do paciente e da agressividade do câncer.¹⁷

3.4 Aprofundamento na Imunoterapia

A sigla CAR significa “Chimeric Antigen Receptor”, que em português se traduz como Receptor de Antígeno Quimérico, o qual consiste em um receptor sintético que se liga ao antígeno tumoral selecionado de forma independente do complexo principal de histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex – MHC). A introdução do CAR também amplia a gama de alvos moleculares das células T (sejam elas CD4+ ou CD8+), auxiliando na identificação de epítomos proteicos, glicolipídios e hidratos de carbono.¹⁸

Esse receptor possui uma estrutura inovadora com quatro principais componentes: Um domínio extracelular de ligação com o antígeno-alvo; uma região de conexão; um domínio transmembrana e um ou mais domínios intracelulares de sinalização.¹⁹

Cada um desses domínios do CAR possui uma funcionalidade que permite às células T uma nova abordagem frente aos mecanismos de escape tumorais:

01. Domínio extracelular de ligação com o antígeno-alvo

Confere ao CAR uma especificidade para o antígeno selecionado. Comumente derivados de cadeias leves e pesadas de anticorpos monoclonais, estruturam-se de forma flexível para formar um fragmento variável de cadeia única (scFv). Sua presença permite uma ativação de células T independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e a afinidade do receptor com o antígeno tumoral pode variar muito dependendo do microambiente tumoral estabelecido.

02. Região de espaçamento

Consiste em uma região extracelular flexível que confere espaçamento entre o domínio transmembrana e o domínio extracelular de ligação com o antígeno-alvo.

Sua presença no CAR permite um comprimento adequado da estrutura, o que possibilita uma ligação mais eficaz com o antígeno tumoral.

03. Domínio transmembrana

Ancora o CAR na membrana da célula T e, em sua maioria, é derivado de proteínas naturais como CD3 ζ , CD4, CD8 α e CD28.

04. Domínio(s) intracelulares de sinalização

Relacionados a co-estimulação, promovem uma maior durabilidade à atuação da célula T, além de permitir melhor manipulação do microambiente tumoral. Além disso, os domínios intracelulares são responsáveis pela ativação das células T, podendo ser divididos em 3 grupos: aquelas com apenas um endodomínio de sinalização (normalmente derivado do componente CD3 ζ); aquelas que incorporam um endodomínio coestimulador adicional (derivados, por exemplo, do CD28); aquelas que possuem dois domínios coestimuladores adicionais, agrupados em série.²⁰

Portanto, sua introdução na célula permite driblar o mecanismo tradicional dependente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) das células T naturais do paciente, permitindo especificidade e eficiência no reconhecimento das células tumorais antes camufladas pelos mecanismos descritos nos marcos da carcinogênese¹⁶, além de que a logística de retirar a necessidade do MHC permite usar o mesmo receptor para diversos pacientes, o que se constitui como um benefício tendo em vista a necessidade de produção em massa, contribuindo para um menor custo de produção e maior acessibilidade a longo prazo por parte da população geral.

Os Receptores de Antígeno Quimérico (Chimeric Antigen Receptor - CAR) se subdividem em gerações. As CAR T-Cells de primeira geração apresentam um único domínio de ativação, não possuindo domínios co-estimuladores (correspondendo ao primeiro grupo de domínio intracelular de sinalização citado anteriormente); resultando na diminuição do tempo de persistência dessas células no organismo do paciente, além de um menor potencial de expansão clonal. Já as segunda e terceira gerações de CAR T-Cells apresentam domínios co-estimuladores (correspondendo aos segundo e terceiro grupos de domínio intracelular de sinalização citados anteriormente), os quais conferem maior durabilidade, potencial proliferativo e contribuem para uma maior liberação de citocinas. Por fim, as CAR T-Cells de quarta geração representam um enorme avanço, tendo em vista que possuem um fator nuclear de expressão de resposta da célula T ativada, sendo nomeadas como “células T redirecionadas para morte universal de citocinas” (T

Cells redirected for Universal Cytokine Killing - T TRUCK). As T TRUCK são capazes de produzir citocinas transgênicas, contribuindo para uma maior modulação do microambiente tumoral.¹⁸

3.5 Efeitos adversos e desafios

Alguns dos desafios enfrentados para o avanço das imunoterapias adotivas consistem no escape de antígenos, toxicidade severa, baixa ação antitumoral em determinados casos e limitação da infiltração no tumor. Portanto, uma maior compreensão do microambiente tumoral se faz necessária para aumentar a eficácia do tratamento¹⁹, principalmente quando considerados os efeitos adversos associados como a Síndrome de Liberação de Citocina (CRS), neurotoxicidade, hipogamaglobulinemia, infecções e citopenia.²¹

Dentre os efeitos adversos, a Síndrome de Liberação de Citocina se estabelece como um dos mais sérios e frequentes, tendo como sinais e sintomas mais comuns a pirexia, hipotensão, hipóxia e taquicardia. Manifestações mais sérias como a lesão renal, taquicardia ventricular e falência cardíaca também se encontram associadas à CRS.

A CRS ainda pode ser dividida em quatro graus, os quais determinam a gravidade da síndrome e orientam as intervenções necessárias:

01. Primeiro grau: Paciente necessita apenas de controle sintomático
02. Segundo grau: Paciente necessita de moderado grau de intervenção, apresentando: necessidade de oxigênio menor do que 40%FiO₂ e/ou hipotensão responsiva à reposição volêmica ou dose baixa de vasopressor e/ou nível dois de toxicidade para os órgãos
03. Terceiro grau: Paciente necessita de alto grau de intervenção, apresentando: necessidade de oxigênio maior ou igual a 40%FiO₂ e/ou hipotensão que requer alta dose de vasopressores ou múltiplos vasopressores e/ou grau três de toxicidade para os órgãos e/ou elevação expressiva de transaminases
04. Quarto grau: Paciente apresenta sintomas que conferem risco à vida e necessita de suporte ventilatório e/ou hemodiálise contínua e/ou grau quatro de toxicidade para os órgãos²²

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Este trabalho possui como desenho de estudo a Revisão Sistemática e tem caráter secundário, clínico, observacional, transversal e prospectivo.

4.2 Estratégia de busca

O procedimento para seleção dos estudos analisados envolveu dois pesquisadores que, de forma independente e cega, adotaram a estratégia de pesquisa descrita a seguir para buscar Ensaios Clínicos Não Randomizados nas plataformas PUBMED e COCHRANE.

Para realização da pesquisa nas bases de dados selecionadas, foram selecionados descritores e operadores booleanos de acordo com o tesouro Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), produzido pela BIREME/OPAS/OMS e derivado do tesouro Medical Subject Headings (MeSH), o qual é produzido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (National Library of Medicine, NLM) e também foi utilizado como base para elaboração da pesquisa.

A estratégia de pesquisa consiste em: “Leukemia AND Adoptive Immunotherapy OR CAR T-Cell Therapy” e foi utilizada consistentemente nas 2 (duas) bases de dados adotadas.

Como filtros de pesquisa, foram escolhidos na PUBMED: ensaios clínicos, estudos publicados há no máximo 5 anos e estudos disponíveis de forma completa e gratuita e na COCHRANE: Data de publicação de 2019 a 2023.

4.3 Critérios de inclusão e não-inclusão

Após busca nas bases de dados, os estudos passaram por um processo de triagem composto de 5 etapas:

1. Remoção de duplicatas
2. Exclusão por título (Título incoerente com a proposta da revisão)
3. Exclusão por resumo (Resumo incoerente com a proposta da revisão)
4. Aplicação de critérios de inclusão

- Trabalhos em língua portuguesa e/ou inglesa
 - Trabalhos referentes à pacientes diagnosticados com leucemias
 - Trabalhos referentes à pacientes diagnosticados com leucemias agudas
 - Trabalhos realizados há no máximo 5 anos
 - Ensaio Clínicos
5. Aplicação de critérios de não-inclusão
- Trabalhos que envolvem cânceres não leucemias (Ex: linfomas, epitelomas, etc)
 - Trabalhos que abordam a imunoterapia adotiva de células NK
 - Trabalhos que abordam imunoterapia com anticorpos monoclonais

4.4 Extração dos dados

Os estudos aprovados no processo de triagem foram então processados para extração de dados, sendo eles: Título, Nome do autor principal, Ano de publicação, País, Idade média (Em anos), Amostra, Critérios de elegibilidade, Intervenção, Efeitos adversos, Morte, Remissão, Relapso e Tempo de seguimento (Em meses). Os dados coletados foram utilizados para elaboração dos resultados contidos nesta revisão sistemática, os quais embasam a discussão tecida e a conclusão construída ao final do estudo.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Após leitura dos artigos selecionados, foi preenchido checklist fundamentado no (ROBINS-I), o qual permitiu a análise de risco de viés em cada um dos 7 (sete) domínios descritos. Os artigos classificados com baixo risco de viés para todos os domínios são comparáveis a um ensaio clínico randomizado bem conduzido, enquanto os estudos com pelo menos um risco de viés crítico são considerados excessivamente problemáticos em termos de prover qualquer evidência útil do efeito de uma intervenção.

4.6 Aspectos éticos

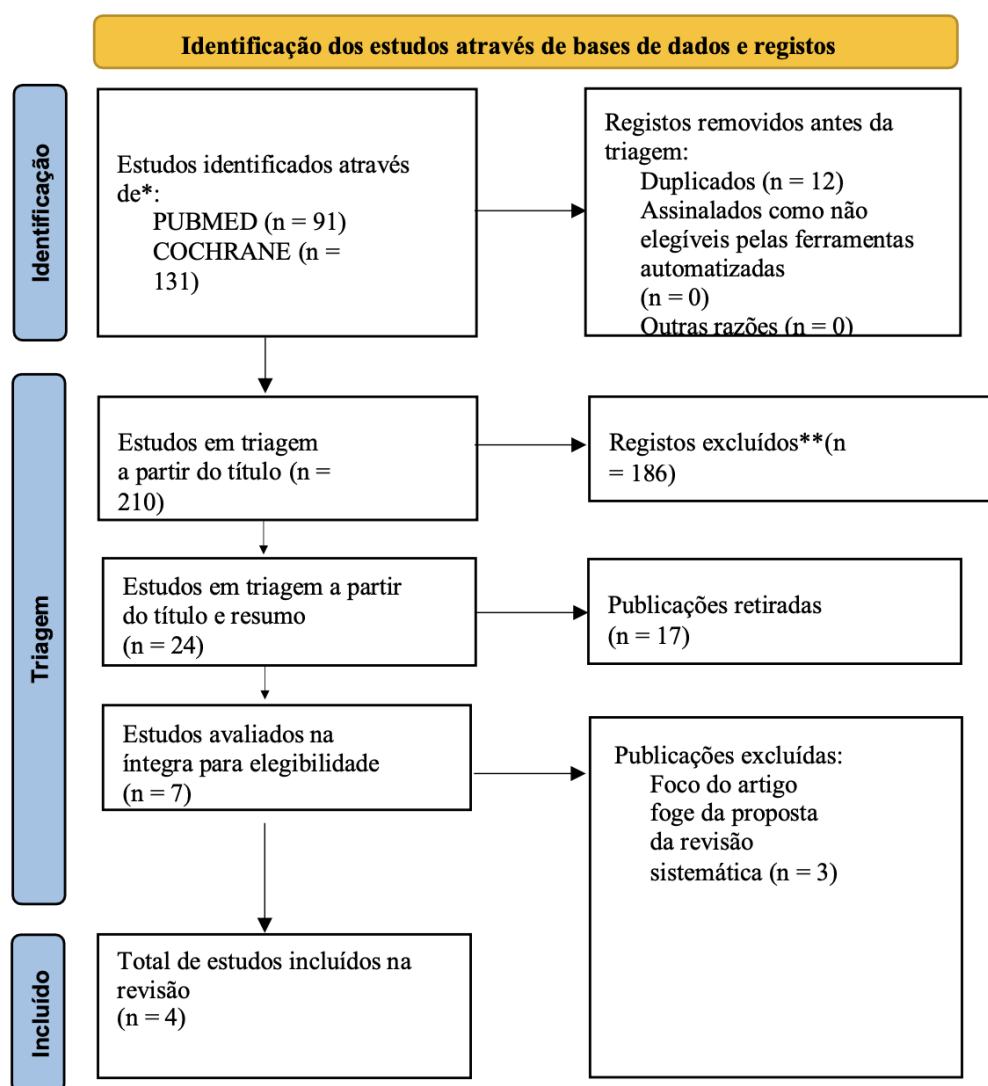
Tendo em vista o desenho de estudo de Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Através da pesquisa nas bases de dados, foram encontrados 222 artigos. Após exclusão de duplicatas, permaneceram 210. Dentre estes, 186 foram excluídos a partir do título e, destes, 17 a partir do resumo/abstract. Foram selecionados 7 artigos para leitura na íntegra, dos quais 3 foram excluídos com base nos critérios de inclusão e não-inclusão. Ao final da seleção, 4 estudos foram incluídos para análise, como visto na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de seleção de estudos



Fonte: Elaboração da autora.

5.2 Características dos estudos incluídos

Dentre os quatro artigos selecionados após o processo de triagem descrito na Figura 1, todos se constituem como Ensaio Clínico Não-randomizados. Um total de 73 pacientes portadores de Leucemia Aguda tratados com Imunoterapia CAR-T Cells, entre 2019 e 2021, foram incluídos na revisão. Desses, 73 (100%) possuíam diagnóstico de Leucemia Aguda Relapsa ou Refratária a quimioterapia prévia e/ou transplante medular. Em apenas 1²³ estudo houve remissão de todos os participantes envolvidos, sendo que no geral a prevalência de remissão foi de 78,08%. Os artigos, identificados na Tabela 1, referiram uso da imunoterapia de forma heterogênea entre si com doses variadas (melhor abordadas na Tabela 3).

Tabela 1 – Identificação geral dos estudos selecionados

	Autor/Ano	País	Desenho do Estudo	Amostra populacional
1	Liu S <i>et al.</i> , 2021 ²⁴	China	Ensaio Clínico Não-randomizado	27 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda B Relapsa
2	Curran K <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	Estados Unidos	Ensaio Clínico Não-randomizado	25 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda B Relapsa/Refratária CD19+
3	Dai H <i>et al.</i> , 2020 ²³	China	Ensaio Clínico Não-randomizado	6 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda Relapsa/Refratária
4	Cordoba S <i>et al.</i> , 2021 ²⁶	Inglaterra	Ensaio Clínico Não-randomizado	15 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda Relapsa/Refratária

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

Os estudos tiveram a China, Estados Unidos e Inglaterra como países sede, sendo, 50% deles, sediados na China. Foram recrutados pacientes de hospitais locais em cada um dos estudos. Os critérios de elegibilidade, média de idade dos participantes e duração de cada estudo incluído podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 – Critérios de Elegibilidade, Média de idade dos participantes e Duração dos estudos.

Estudo	Crítérios de Elegibilidade	Média de Idade dos participantes	Duração
1 Liu S <i>et al.</i> , 2021 ²⁴	Pacientes adultos e pediátricos em relapso após transplante medular e expressão antigênica de CD19 e CD22 nos linfoblastos	21 anos	19,7 meses
2 Curran K <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	Pacientes com menos de 26 anos de muito alto risco, pelo menos 2 relapsos após tratamentos prévios e evidência de doença CD19+ após análise morfológica e de citometria de fluxo	13,5 anos	68 meses
3 Dai H <i>et al.</i> , 2020 ²³	Pacientes com presença mensurável de doença, status de performance adequado e funcionalidade de órgãos suficiente	27,8 anos	1 mês
4 Cordoba S <i>et al.</i> , 2021 ²⁶	Pacientes adultos e pediátricos com doença relapsa/refratária de 1 a 24 anos de idade	8 anos	14 meses

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

5.3 Estratégias adotadas para administração da imunoterapia

Como demonstrado na Tabela 3, a maior parte dos artigos (75%) utilizou a abordagem de células CAR-T biespecíficas, as quais possuíam afinidade com Leucemias tanto CD19+ e CD22+. Já Curran *et al.*²⁵ optou pela utilização de células com afinidade específica para Leucemia CD19+.

Para o tratamento dos participantes em Liu S *et al.*²⁴, houve dois momentos de infusão. Em primeiro lugar, os 27 pacientes foram submetidos a infusão de CD19 CAR-T (intervalo de dose de 0.486–5.0×10⁵/kg). Posteriormente, após cerca de 3 meses, 21 participantes se configuraram como elegíveis para infusão de CD22 CAR-T (intervalo de dose de 0.32-5.0 x 10⁵/kg). Não foi relatado como a dosagem foi definida para cada um dos pacientes. Quimioterapia para condicionamento pré-imunoterapia foi realizada em todos os pacientes nos dias 5, 4 e 3 antes da data de cada infusão, sendo que o quimioterápico de escolha foi a Fludarabina (30mg/m²/dia) com ou sem Ciclofosfamida (250mg/m²/dia).

Curran K et al²⁵ apresentou os resultados de 25 participantes portadores de Leucemia B Linfocítica Aguda CD19+ Relapsa ou Refratária, os quais foram submetidos a infusão de 19-28z células CAR-T. O critério para definição da dosagem escolhida para cada paciente foi a carga de doença pré-tratamento. Quimioterapia para condicionamento pré-imunoterapia foi realizada em todos os pacientes de 2 a 7 dias antes da data da infusão, sendo que o quimioterápico de escolha foi a ciclofosfamida em dose alta de 3g/m² e dose baixa de 1,5g/m².

Em Dai H et al²³, 6 participantes receberam infusão de células CAR-T CD19 e CD22, com intervalo de dose de 1.7 x 10⁶ a 3 x 10⁶/kg. Não foi relatado como a dosagem foi definida para cada um dos pacientes. Quimioterapia para condicionamento pré-imunoterapia foi realizada em todos os pacientes com Fludarabina (30mg/m²/dia) nos dias 4, 3 e 2 antes da data da infusão e Ciclofosfamida (30mg/kg/dia) nos dias 2 e 1 antes da data da infusão.

Cordoba S et al²⁶ adota uma estratégia de infusão pautada em doses escalonadas, na qual 4 pacientes receberam intervalo de dose de 0.3 a 2 x 10⁶/kg, 5 pacientes receberam dose de 3x10⁶/kg e 6 pacientes receberam intervalo de dose de 4.3 a 5 x 10⁶/kg. Não foi relatado como a dosagem foi definida para cada um dos pacientes. Quimioterapia para condicionamento pré-imunoterapia foi realizada em todos os pacientes com Fludarabina (30mg/m²/dia) nos 4 dias que precediam a data da infusão e Ciclofosfamida (500mg/kg/dia) nos 2 dias que precediam a data da infusão.

Tabela 3 – Intervenção de cada estudo selecionado

Estudo	Intervenção
1 Liu S <i>et al.</i> , 2021 ²⁴	CD19 CAR-T (intervalo de dose de 0.486–5.0x10 ⁵ /kg) e CD22 CAR-T (intervalo de dose de 0.32-5.0 x 10 ⁵ /kg)
2 Curran K <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	19-28z células CAR-T
3 Dai H <i>et al.</i> , 2020 ²³	CD19 e CD22 CAR-T (intervalo de dose de 1.7 x 10 ⁶ – 3 x 10 ⁶ /kg)
4 Cordoba S <i>et al.</i> , 2021 ²⁶	Doses escalonadas: 4 pacientes (intervalo de dose 0.3–2 x 10 ⁶ /kg), 5 pacientes (intervalo de dose 3x10 ⁶ /kg), 6 pacientes (intervalo de dose 4.3–5 x 10 ⁶ /kg)

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

5.4 Risco de viés dos estudos selecionados

Os 4 artigos analisados se constituem como Ensaio Clínico não-randomizado e apresentaram fraquezas metodológicas em relação a alguns domínios analisados, como observado nas Figuras 2 e 3.

Liu et al²⁴ apresenta risco de viés moderado em dois domínios: Seleção de participantes e Seleção dos resultados reportados, pois seleciona apenas uma parte dos pacientes para receber a segunda infusão de CAR-T CD22 tendo como parâmetros de exclusão a ocorrência de efeitos adversos à primeira infusão de CAR-T CD19 e evita relato aprofundado sobre as complicações vivenciadas pelos participantes.

Curran et al²⁵ e Dai H et al²³ apresentam risco de viés moderado em um domínio: Medida dos desfechos, pois não definem com exatidão o conceito de remissão utilizado para avaliar os pacientes, incorrendo em erro diferencial na medida do mesmo.

Cordoba et al²⁶ apresenta risco de viés moderado em um domínio: Viés por dados faltantes, pois não explica os critérios utilizados para dividir os pacientes em subgrupos de dose e não relata as diferenças de desfechos entre cada um dos subgrupos.

Figura 2 – Sumário do risco de viés dos estudos a partir da escala ROBBINS-I

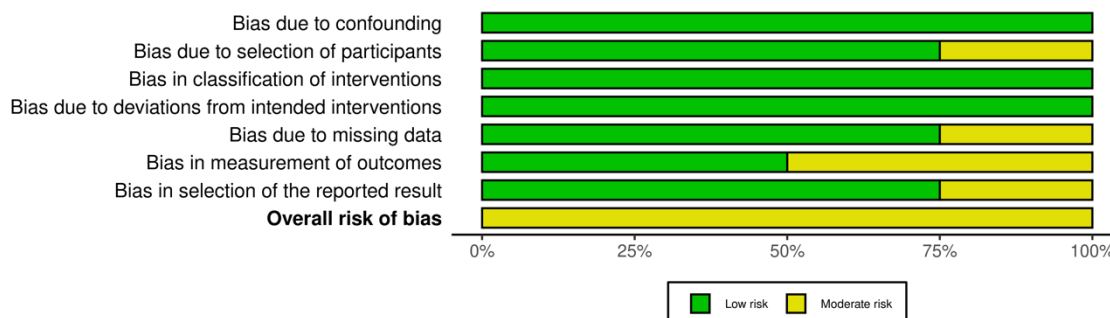
Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Liu, 2021	+	-	+	+	+	+	-	-
Curran, 2019	+	+	+	+	+	-	+	-
Dai, 2020	+	+	+	+	+	-	+	-
Cordoba, 2021	+	+	+	+	-	+	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Moderate
+ Low

Fonte: Dados extraídos dos estudos selecionados, organizados pela autora segundo ferramenta automatizada Robvis.

Figura 3 – Gráfico do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Dados extraídos dos estudos selecionados, organizados pela autora segundo ferramenta automatizada Robvis.

5.5 Principais achados dos artigos

A Tabela 4 demonstra os desfechos clínicos e laboratoriais relatados pelos estudos selecionados. Todos os 4 artigos analisados abordaram os desfechos de remissão e mortalidade, cujas taxas gerais foram de 78,08% e 16,43% respectivamente. Os desfechos referentes a efeitos adversos sofreram significativa variação devido a seleção dos quadros a serem relatados pelos autores, sendo que, em geral, apresentaram incidência de 68,49%. Os artigos também reportaram os casos de relapso após tratamento, que se constituem como 26,02% no geral.

Tabela 4 – Desfechos relatados pelos estudos

Estudos	Efeitos Adversos relatados	Incidência de Mortalidade/(n)	Incidência de Remissão/(n)	Incidência de Efeitos adversos (pelo menos 1)/(n)	Incidência de Relapso/(n)
1 Liu S <i>et al.</i> , 2021 ²⁴	CRS CRES	7,40% (2)	74,0% (20)	40,4% (12)	18,51% (5)
2 Curran K <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	CRS CRES Neutropenia Trombocitopenia Convulsões Ataxia/Movimentos involuntários Infecção Hipertensão Cefaleia Tremor/hiperreflexia /clônus/Alteração de estado mental	4,0% (1)	72,0% (18)	80,0% (20)	8% (2)
3 Dai H <i>et al.</i> , 2020 ²³	CRS CRES Anemia Leucopenia Plaquetopenia	0% (0)	100% (6)	100% (6)	50% (3)
4 Cordoba S <i>et al.</i> , 2021 ²⁶	CRS CRES Febre Anemia Neutropenia febril Trombocitopenia	60,0% (9)	86,6% (13)	80% (12)	60% (9)

CRS – Síndrome de Liberação de Citocinas

CRES – Neurotoxicidade

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

5.6 Síntese dos resultados

5.6.1 REMISSÃO

Os critérios para definição de remissão foram similares entre os estudos, sendo que todos os artigos incluídos relataram remissão em algum grau, a qual foi de 78,08% no geral.

Liu et al²⁴ definiu remissão completa e remissão completa com contagem incompleta como enquadramento nas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sendo que doença extramedular foi analisada por PET-CT ou Tomografia computadorizada, Ressonância Magnética e Ultrassonografia. 20 pacientes (74,0%) alcançaram remissão completa ou remissão completa com contagem incompleta.

Curran et al²⁵ definiu remissão completa como presença de blastos medulares < 5%, ausência de blastos circulantes e ausência de locais de doença extramedulares em um cenário de contagem neutrofílica de 0.5K/mL e plaquetas 75.000/mL. Remissão completa com contagem incompleta foi definida como ausência de blastos circulantes e ausência de locais de doença extramedulares em um cenário de contagem neutrofílica de 0.5K/mL e plaquetas 75.000/mL, porém com presença de blastos > 5%. 18 pacientes (72,0%) alcançaram remissão completa ou remissão completa com contagem incompleta.

Dai et al²³ definiu remissão completa como presença de blastos medulares < 5%, ausência de blastos circulantes e ausência de locais de doença extramedulares. Remissão completa com contagem incompleta foi definida como resposta completa com citopenia. 6 pacientes (100%) alcançaram remissão completa ou remissão completa com contagem incompleta.

Cordoba et al²⁶ definiu remissão completa através de um teste molecular com reação em cadeia de polimerase (PCR) para imunoglobulina específica IgH leucêmica < 10⁴. Remissão completa com contagem incompleta foi descrita como teste molecular < 10⁴ e cura medular incompleta. 13 pacientes (86,6%) alcançaram remissão completa ou remissão completa com contagem incompleta.

5.6.2 MORTALIDADE

Todos os estudos analisados apresentaram desfecho de mortalidade, representando 16,43% do total geral dos pacientes. O conceito de morte encefálica é absoluto, portanto, não houve diferença na mensuração do desfecho entre os estudos.

Liu et al²⁴ relatou um total de 2 mortes por progressão natural da doença. Curran et al²⁵ referiu morte de 1 paciente por choque séptico secundário à infecção oportunista por *Stenotrophomonas*, referindo que, ao analisar o paciente *post-mortem*, não havia evidência de Leucemia ativa. Dai et al²³ não relatou mortes no tempo de seguimento do

estudo. Cordoba et al²⁶ referiu 9 mortes por progressão da doença, sendo que os 9 óbitos foram de pacientes com relapso após tratamento.

5.6.3. EFEITOS ADVERSOS

Em relação aos efeitos adversos relatados, houve grande variação dentre as condições abordadas; porém, constantes foram os relatos da Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), presente em 83,56% dos pacientes como um todo, e da Neurotoxicidade (CRES), presente em 26,02% dos pacientes em geral.

Liu et al²⁴ definiu e graduou a Síndrome de Liberação de Citocinas de acordo com o consenso de graduação NCI e não relatou os critérios para definição de Neurotoxicidade. Curran et al²⁵ definiu e graduou a Síndrome de Liberação de Citocinas de acordo com o consenso de graduação NCI e a Neurotoxicidade como ocorrência de sintomas neurológicos sugestivos pós início do tratamento. Dai et al²³ e Cordoba et al²⁶ definiram e graduaram a Síndrome de Liberação de Citocinas de acordo com o consenso de graduação NCI e a Neurotoxicidade de acordo com as diretrizes ICANS.

5.6.4 RELAPSO

Todos os artigos analisados referiram relapso em algum grau, sendo que os critérios para sua definição não foram bem especificados por dois dos autores (Curran et al²⁵ e Dai et al²³) e sua incidência geral foi de 26,02%. Liu et al²⁴ definiu a ocorrência de relapso como o reaparecimento de blastos no sangue, medula ou local extramedular após remissão; foram relatados 3 (18,51%) casos de relapso. Curran et al²⁵ não especificou os critérios para definição de relapso; foram relatados 2 (8%) casos de relapso. Dai et al²³ não especificou os critérios para definição de relapso; foram relatados 3 (50%) casos de relapso. Cordoba et al²⁶ definiu a ocorrência de relapso como o reaparecimento de doença extramedular e/ou blastos medulares após remissão; foram relatados 9 casos de relapso.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a eficácia da imunoterapia CAR T-Cells no tratamento das leucemias agudas, abordando suas potencialidades e barreiras a serem superadas à luz do estado da arte disponível.

6.1 A imunoterapia

Os artigos analisados apresentaram, dentro de suas limitações metodológicas, resultados que apontam para uma possível eficácia da imunoterapia CAR T-Cells no tratamento das Leucemias agudas. Com uma incidência de remissão geral de 78,08%, seus dados condizem com Qi et al²⁷ e June et al²⁸. É necessário ter atenção para os efeitos adversos ligados à imunoterapia, cuja incidência geral foi de 68,9% e, conforme Tasian et al²⁹, Sheykhhasan et al³⁰ e Sterner et al¹⁹ demonstra que sua ocorrência é extremamente comum e sua gravidade pode variar demasiadamente.

As incidências gerais de mortalidade e relapso foram de 16,43% e 26,02%, respectivamente. Dados que, quando confrontados com Oliveira²⁰, Marofi et al³¹, Shazad et al³¹ e Shang et al³², apontam para o quão relevante é diminuir a toxicidade associada com a terapia e aumentar a sua efetividade a longo prazo.

6.2 Análise da qualidade metodológica dos artigos

Os estudos selecionados para análise se constituem como ensaios clínicos não-randomizados e foram analisados à luz do protocolo ROBINS-I para avaliação de sua qualidade metodológica. Tendo em vista a classificação geral de todos os artigos como categoria moderada, eles não podem ser comparados à ensaios clínicos randomizados bem conduzidos, como abordado em Sterne et al³³, não podendo comprovar, portanto, a eficácia da imunoterapia CAR T-Cells no tratamento das leucemias agudas.

Além disso, os artigos contidos nesta revisão se constituem como uma amostra um tanto heterogênea para análise. Em primeiro lugar, as doses utilizadas sofreram variação tanto entre os artigos quanto entre os pacientes de cada artigo. Enquanto Liu et al²⁴ optou pela administração de células CD19 e CD22 de forma espaçada, com intervalo de dose de 0.486–5.0×10⁵/kg e 0.32-5.0 x 10⁵/kg, respectivamente, Curran et al²⁵ adotou células CAR T biespecíficas, com intervalo de dose de 19-28z. Dai et al²³ também optou pelo

uso de células CAR T biespecíficas, assumindo, entretanto, um intervalo de dose de $1.7 \times 10^6 - 3 \times 10^6/\text{kg}$. Por fim, Cordoba et al²⁶ apresentou o maior intervalo de dose de células biespecíficas ao subdividir seus participantes em grupos de dose escalonados, nos quais 4 pacientes tiveram intervalo de dose $0.3-2 \times 10^6/\text{kg}$, 5 pacientes intervalo de dose $3 \times 10^6/\text{kg}$ e 6 pacientes intervalo de dose $4.3-5 \times 10^6/\text{kg}$. Em segundo lugar, os critérios para definição das doses não foram consistentes quando considerados todos os artigos analisados, fator que contribui para a heterogeneidade da amostra e diminui seu poder de definição de conduta. Liu et al²⁴ e Curran et al²⁵ apresentaram que as doses infundidas nos pacientes foram determinadas de acordo com a gravidade do quadro e carga de doença. Já Dai et al²³ não explicitou os critérios utilizados para definição de dose. Entretanto, Cordoba et al²⁶ cometeu a maior falha na descrição da dose, pois realizou subdivisão dos pacientes em grupos escalonados sem detalhar os critérios utilizados.

Os protocolos de intervenção, em sua maioria, consistiram em doses únicas de imunoterápico biespecífico. Entretanto, Liu et al²⁴ optou pela aplicação segmentar de células CAR T CD19 e, posteriormente, células CAR T CD22. Os diferentes quimioterápicos administrados como pré-tratamento (Fludarabina e Ciclofosfamida) e o manejo dos efeitos adversos de forma diversificada, e, em alguns casos, omitida por completo como em Cordoba et al²⁶, também torna difícil o controle para variáveis confundidoras, as quais podem ter influenciado no resultado da intervenção. Hochman et al³⁴ aborda a importância de se atentar ao controle de variáveis no momento do desenho do estudo, tendo em vista sua influência no resultado e seu impacto na confiabilidade dos dados do artigo.

O tempo de seguimento dos estudos variou de 1 a 68 meses, tendo como média 25,67 meses e, nesse interim, é relevante perceber a relação inversamente proporcional entre o tempo de seguimento e a taxa de remissão dos pacientes. Dai et al²³ teve o menor tempo de seguimento e apresentou os resultados mais favoráveis, com remissão de 100% dos participantes na data de corte estabelecida para análise. Cordoba et al²⁶ teve o segundo menor tempo de seguimento, embora consideravelmente maior do que Dai et al²³, e relatou remissão de 86,6% dos pacientes. Liu et al²⁴ teve o terceiro menor tempo de seguimento e relatou uma porcentagem de remissão de 74,0%. Por fim, representando o maior tempo de seguimento, Curran et al²⁵ relatou a menor taxa de remissão dentre os artigos, com 72,0%. – Incidência do desfecho. Tal relação aponta para a necessidade de mais estudos sobre a durabilidade das células CAR T e o efeito à longo prazo da imunoterapia.

6.3 Validação do meio científico

O uso da imunoterapia tem se estabelecido no meio científico como uma grande promessa no tratamento de diversas doenças. Entretanto, o Consenso da Sociedade de Imunoterapia para o Câncer reforça que a Imunoterapia CAR T para o tratamento das leucemias agudas não pode ser reconhecida como uma recomendação com nível A de evidência, apesar de seu promissor potencial.³⁵

Atualmente, existem dois imunoterápicos provenientes de células CAR T aprovados pela FDA para tratamento das leucemias agudas: O Kymriah³⁶ (tisagenlecleucel e o Tecartus³⁷ (Brexucabtagene autoleucel). Entretanto, uma análise mais aprofundada dos estudos que permitiram a aprovação dos medicamentos, ELIANA³⁸ (Kymriah) e ZUMA-3³⁹ (Tecartus), pode estabelecer um paralelo com as conclusões do presente estudo, tendo em vista o nível de qualidade metodológica apresentada. O estudo ELIANA³⁸ se caracteriza como um ensaio clínico global de fase II aberto, multicêntrico, de braço único, no qual 79 pacientes com LLA-B relapsa/refratária ou não elegíveis para transplante de células tronco foram tratados com tisagenlecleucel. O estudo ZUMA-3³⁹ também se caracteriza como um ensaio clínico global de fase II aberto, multicêntrico, de braço único, no qual 55 pacientes com LLA-B relapsa/refratária foram tratados com brexucabtagene autoleucel.

Quando levada em consideração a premissa metodológica da Medicina Baseada em Evidências⁴⁰ de que os estudos mais indicados para comprovação de eficácia de um tratamento devem ser Ensaios Clínicos Randomizados⁴¹, uma questão importante surge: Tendo em vista a natureza dos estudos ELIANA³⁸ e ZUMA-3³⁹ e o fato de que não se constituem como ensaios clínicos randomizados, é necessário ponderar se sua consideração como pivotais na mudança de conduta e indicação clínica para tratamento dos pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda é, de fato, correta.

Apesar de seus resultados promissores, assim como os resultados encontrados na presente revisão, a necessidade de um nível de evidência obtido de forma adequada é necessária, especialmente quando considerados os efeitos adversos frequentes (além de potencialmente fatais) e o alto custo de produção dos medicamentos.

A gravidade clínica dos casos dos portadores de Leucemias Agudas Linfoblásticas relapsas/refratárias levanta questões éticas importantes em relação à realização de um estudo com grupo controle; a possibilidade de manter um grupo de pacientes com sério

risco de óbito em pouco tempo sem tratamento ou com estratégias medicamentosas ineficazes é um quesito a ser levado em consideração no momento do desenho dos estudos. Porém, os parâmetros necessários para determinar a real eficácia de um medicamento também devem ser levados em consideração.

6.4 Morte e Efeitos adversos

Como abordado anteriormente no presente estudo, as leucemias agudas possuem uma fisiopatologia voltada à expansão clonal de células progenitoras imaturas na medula óssea, o que, por consequência, prejudica a produção de células funcionais e altera a dinâmica do sistema hematopoiético e imunológico do indivíduo acometido.⁴² Nesse interim, as imunoterapias em geral buscam utilizar-se dos mecanismos imunológicos naturais e potencializá-los, permitindo ao organismo a possibilidade de atacar as células cancerígenas de forma efetiva e eficaz.¹⁶ Entretanto, como toda terapia, existem benefícios e riscos envolvendo o tratamento, os quais devem ser considerados.

Um grande obstáculo a ser superado é a falta de conhecimento pleno sobre a fisiopatologia da Síndrome de Liberação de Citocinas. Efeito adverso mais comum da imunoterapia CAR-T, pode ser explicada pelos efeitos provenientes da ligação do receptor quimérico ao antígeno e ativação de células adjacentes, tanto imunes quanto não imunes (como as endoteliais, por exemplo). Tal ativação resulta em uma liberação maciça de diversas citocinas, em especial IL-6, IL-10 e IFN- γ , as quais sobrecarregam a capacidade de regulação dos mecanismos homeostáticos e resultam nos diversos sintomas observados.⁴³

Comumente tratada com uso de Tocilizumabe e Corticosteroides, um aspecto muito interessante a ser observado na Síndrome de Liberação de Citocinas é o seu caráter retroalimentativo.²¹ A elevação exacerbada de IFN- γ pode levar a febre, calafrios, náuseas e fadiga, além de induzir ativação de outras células imunes como macrófagos, os quais, por sua vez, produzem mais citocinas como IL-6, TNF- α e IL-10, levando a sintomas de febre, fadiga, diarreia, cardiomiopatia e lesão pulmonar. A Interleucina 6, por sua vez, contribui para o agravamento dos sintomas através de sinalização e ativação do fator complemento da cascata de coagulação, contribuindo para quadros de coagulação intravascular disseminada, cardiomiopatia e lesão vascular difusa.⁴³

A Neurotoxicidade também se apresenta como um ponto chave na análise da toxicidade da imunoterapia CAR-T, tendo em vista suas gravidade e difícil reversão, sendo que sua fisiopatologia se assemelha aos mecanismos evidenciados na Síndrome de Liberação de Citocinas.⁴⁴

Tais fatores reforçam que a imunoterapia com células CAR T no combate ao câncer pode acarretar efeitos adversos severos e de difícil manejo, especialmente quando considerada a fragilidade clínica do paciente portador de leucemia aguda refratária.⁴⁵

Os resultados encontrados na presente revisão demonstram o quão comum é a ocorrência de efeitos adversos, tendo em vista que 100% dos participantes dos estudos analisados apresentaram pelo menos um tipo de efeito adverso; sendo que o mais comum foi a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS). Quando confrontados esses dados com June et al²⁸ e Yáñez et al²¹, é possível concluir que, não somente a ocorrência dos efeitos adversos é corriqueira, mas sua severidade é variável e dificilmente previsível quando em face da complexidade dos quadros clínicos dos pacientes. As estatísticas de morte e relapso encontradas também apontam para a necessidade contínua de aprimoramento das estratégias de intervenção, visando menor toxicidade e maior durabilidade dos efeitos da terapia.¹⁷

6.5 Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações. Devido a prevalência de pacientes portadores de Leucemias agudas relapsas e/ou refratárias (100%) na amostra analisada, os resultados apresentados se referem a esse subgrupo, não apresentando dados acerca de pacientes portadores de Leucemias agudas responsivas. Além disso, como abordado na análise da qualidade metodológica dos artigos, fatores como a classificação dos efeitos adversos relatados, as variações nas estratégias de intervenção dos estudos e a falta de informações sobre o manejo de possíveis variáveis confundidoras limitaram a união desses dados.

6.6 Implicações para a prática e pesquisas futuras

Fica evidente a necessidade de futuros ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e menor risco de viés para avaliar não somente os seus efeitos positivos, mas também seus efeitos adversos e sua alta toxicidade. A busca por estratégias mais

acessíveis de produção das células CAR-T também é vital, tendo em vista seu alto custo e elevado nível técnico exigido para produção adequada, o que restringe o acesso da população geral ao produto e torna a aplicação da imunoterapia CAR T-Cells em larga escala mais difícil na esfera da saúde pública, como, por exemplo, no Sistema Único de Saúde brasileiro.

7. CONCLUSÃO

O presente trabalho conclui que não é possível justificar uma mudança de paradigma no meio médico e indicação clínica do uso da imunoterapia CAR T-Cells para o tratamento das Leucemias agudas, pois se qualificaria como uma inversão do ônus da prova tendo em vista que, segundo o estado da arte analisado, não há estudos com qualidade metodológica suficiente para comprovar sua eficácia. Pesquisas subsequentes, de preferência ensaios clínicos randomizados, são necessárias para análise fidedigna de seu potencial.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva M da S. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2019. 122 p.
2. Vieira MDS, Avancini LP, Petarli B, Regina V. Qualidade de vida e fatores associados em pacientes com câncer hematológico segundo o EORTC QLQ-C30. 2022;32(3):309–20.
3. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;11(1):1–19.
4. Hamerschlak N. Leukemia: Genetics and prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 SUPPL.):52–7.
5. Baeker Bispo JA, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(6).
6. John Walter Leukemia Lymphoma Society. Understanding Leukemia RAY, CML Survivor. The Leukemia & Lymphoma Society [Internet]. 2012;1(2):1–32. Disponível em: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/understandingleukemia.pdf%0Ahttp://www.lls.org/
7. ABRALE. Tudo sobre a Leucemia mieloide Crônica. :1–60.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
9. Sukari A, Nagasaka M, Al-Hadidi A, Lum LG. Cancer immunology and immunotherapy. *Anticancer Res*. 2016;36(11):5593–606.
10. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8509–21.
11. Bilieri F da rocha, Gavinho B. A IMUNOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA IMMUNOTHERAPY FOR LEUKEMIA TREATMENT. 2019;53–68.
12. Torrezini T, Athanazio DA. Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2008;54(1):63–77.
13. Teixeira M. Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos, e não nos genes, ganha corpo no establishment científico. 2007;
14. Mariana N, Dias C. Imunoterapias no Câncer: Revisão de Literatura. 2018;XIV.
15. Optimal C, Report USE. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma : Clinical Report. Vol. 8. 2019.
16. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*. 2019;94(S1):S3–9.
17. Fontoura BA, Caixeta E de S, Silva L de S, Silva RGC da, Pereira VCB, Passos MAN. Imunoterapia como tratamento de câncer e o papel da enfermagem. *Research, Society and Development*. 2021;10(6):e38710615902.
18. Sousa Gouveia JF. Leucemia Linfoblástica Aguda: a aplicação da imunoterapia com células T CAR. 2019.
19. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy : current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>

20. Oliveira TAS. Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides : Aplicações e Limitações. 2016;
21. Yáñez L, Alarcón A, Sánchez-Escamilla M, Perales MA. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open*. 2020;4:1–5.
22. Marinheiro B do CLA. Terapia celular CAR – T. 2019.
23. Hanren Dai , Zhiqiang Wu, Hejin Jia, Chuan Tong, Yelei Guo, Dongdong Ti , Xiao Han , Yang Liu, Wenying Zhang, Chunmeng Wang, Yajing Zhang, Meixia Chen , Qingming Yang , Yao Wang WH. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2020;4(1):88–100.
24. Liu S, Deng B, Yin Z, Lin Y, An L, Liu D, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation. *Am J Hematol*. 2021;96(6):671–9.
25. Kevin J Curran , Steven P Margossian , Nancy A Kernan , Lewis B Silverman , David A Williams , Neerav Shukla , Rachel Kobos, Christopher J Forlenza, Peter Steinherz , Susan Prockop , Farid Boulad , Barbara Spitzer , Maria I Cancio , Jaap Jan Boelens , And RJB. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood*. 2019;134(26):104–16.
26. Cordoba S. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021;4(1):88–100.
27. Qi Y, Zhao M, Hu Y, Wang Y, Li P, Cao J, et al. Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL [Internet]. Disponível em: www.chictr.org.cn
28. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* (1979). 2018;359(6382):1361–5.
29. Tasian SK, Gardner RA. CD19-redirected chimeric antigen receptor-modified T cells: A promising immunotherapy for children and adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ther Adv Hematol*. 2015;6(5):228–41.
30. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(8–9):1080–96.
31. Marofi F, Rahman HS, Al-Obaidi ZMJ, Jalil AT, Abdelbasset WK, Suksatan W, et al. Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):1–23.
32. Shang Y, Zhou F. Current Advances in Immunotherapy for Acute Leukemia: An Overview of Antibody, Chimeric Antigen Receptor, Immune Checkpoint, and Natural Killer. *Front Oncol*. 2019;9(September).
33. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355:4–10.
34. Hochman B, Nahas FX, Filho RS de O, Ferreira LM. *Desenhos de pesquisa*. Scielo. 2005;20(2).
35. Boyiadzis M, Bishop MR, Abonour R, Anderson KC, Ansell SM, Avigan D, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: Multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. *J Immunother Cancer [Internet]*. 2016;4(1):1–25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-016-0188-z>

36. Awasthi R, Maier HJ, Zhang J, Lim S. Kymriah® (tisagenlecleucel)—An overview of the clinical development journey of the first approved CAR-T therapy. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2023;19(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2210046>
37. Authorization P, Medical M, Clinical M, Committee A, Agent A. Tecartus (brexucabtagene autoleucel). 2024;1–9.
38. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;
39. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* [Internet]. 2021;398(10299):491–502. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01222-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01222-8)
40. Lopes AA. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46(3):285–8.
41. Ferreira JC, Patino CM. Choosing wisely between randomized controlled trials and observational designs in studies about interventions. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42(3):165–165.
42. Cavalcante M, Rosa I, Torres F. Leucemia Linfoide Aguda e seus principais conceitos. 2019;1–15.
43. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1).
44. Borrega JG, Gödel P, Rüger MA, Onur ÖA, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. 2019 [citado 5 de outubro de 2023]; Disponível em: www.hemaspherejournal.com
45. de Sousa Rocha MC. Terapia com células car-t: um avanço na imuno-oncologia. 2018.