



Uso de medicamentos e terapias biotecnológicas no tratamento de leucemia linfoblástica aguda

Use of biotechnological drugs and therapies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia

Uso de medicamentos y terapias biotecnológicas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

Joel Antonio Cordeiro de Abreu^{1,2}, Eliane Papa Ambrosio Albuquerque².

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise sobre a eficácia terapêutica e segurança dos medicamentos e terapias oriundos da biotecnologia moderna para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa conduzindo uma busca nas bases de dados do PubMed/MEDLINE, SCOPUS, Web of Science e LiLACS, e os estudos foram selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Após a busca e seleção, 30 artigos foram selecionados para leitura completa, sendo agrupados em 3 diferentes grupos. Os estudos conduzidos com L-asparaginase (L-ASNase) indicaram que este medicamento é utilizado em esquema de poliquimioterapia, e em alguns indivíduos, a administração de L-ASNase nativa de *E. coli* resulta no desenvolvimento de alergia, sendo necessária sua substituição. Os anticorpos monoclonais vêm sendo utilizados especialmente em casos de LLA R/R, com destaque para o Inotuzumabe Ozogamicina. Por fim, a terapia com células CAR-T, também utilizada em indivíduos com LLA R/R, Esta terapia apresenta uma série de eventos adversos que necessitam ser melhor compreendidos e cautelosamente monitorados. **Considerações finais:** Estes produtos terapêuticos, oriundos destas tecnologias são seguros e eficazes no tratamento de LLA, desde que seus efeitos sejam devidamente monitorados e os eventuais eventos adversos, sejam prontamente administrados.

Palavras-chave: Leucemia, Anticorpos, Biotecnologia, Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: Conduct an analysis of the therapeutic efficacy and safety of drugs and therapies derived from modern biotechnology for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Methods:** An integrative review was conducted with a search in the PubMed/MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, and Lilacs databases, and studies were selected according to inclusion and exclusion criteria. **Results:** After the search and selection, 30 articles were selected for full reading, grouped into 3 different categories. Studies conducted with L-asparaginase (L-ASNase) indicated that this drug is used in polychemotherapy regimens, and in some individuals, the administration of native *E. coli* L-ASNase results in the development of an allergy, requiring its replacement. Monoclonal antibodies have been particularly used in R/R ALL cases, with Inotuzumab

¹Universidade de Brasília – Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Ciências da Saúde Laboratório de Produtos Naturais, Brasília - DF.

²Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Maringá - PR.

Ozogamicin standing out. Finally, CAR-T cell therapy, also used in individuals with R/R ALL, presents a range of adverse events that need to be better understood and carefully monitored. **Final considerations:** These therapeutic products, derived from these technologies, are safe and effective in the treatment of ALL, as long as their effects are properly monitored, and any potential adverse events are promptly managed.

Keywords: Leukemia, Antibodies, Biotechnology, Therapeutics.

RESUMEN

Objetivo: Realizar un análisis sobre la eficacia terapéutica y la seguridad de los fármacos y terapias derivados de la biotecnología moderna para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa buscando en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SCOPUS, Web of Science y LiLACS, y los estudios fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Tras la búsqueda y selección, se seleccionaron 30 artículos para lectura completa, agrupados en 3 categorías diferentes. Los estudios realizados con L-asparaginasa (L-ASNasa) indicaron que este fármaco se utiliza en esquemas de poliquimioterapia, y en algunos individuos, la administración de L-ASNasa nativa de *E. coli* provoca el desarrollo de alergias, lo que requiere su sustitución. Los anticuerpos monoclonales se han utilizado especialmente en casos de LLA R/R, destacándose el Inotuzumab Ozogamicina. Finalmente, la terapia con células CAR-T, también utilizada en individuos con LLA R/R, presenta una serie de eventos adversos que deben ser mejor comprendidos y monitorizados cuidadosamente.

Consideraciones finales: Estos productos terapéuticos, derivados de estas tecnologías, son seguros y eficaces en el tratamiento de la LLA, siempre que sus efectos se monitoricen adecuadamente y los posibles eventos adversos se gestionen con prontitud.

Palabras clave: Leucemia, Anticuerpos, Biotecnología, Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna da linhagem linfocítica, responsável pela origem dos linfócitos, e é decorrente da proliferação clonal descontrolada e acúmulo dessas células imaturas, denominadas linfoblastos; na medula óssea, que é o local onde ocorre a hematopoese. Podendo inclusive, haver extravasamento para outros locais extramedulares, como o sangue periférico (INABA H, et al., 2013; MALARD F e MOHTY M, 2020; TERWILLIGER T e ABDUL-HAY M, 2017).

A LLA apresenta dois picos de incidência: em crianças, na faixa de 2- 5 anos de idade, sendo responsável por cerca de 75% dos casos de leucemia infantil; e posteriormente, um segundo pico ocorre em indivíduos a partir dos 50 anos. Os dados epidemiológicos indicam que a LLA se apresenta ligeiramente mais frequente em indivíduos do sexo masculino e, também, mais frequentemente em indivíduos caucasianos, se comparado com as populações asiáticas e negra (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2024; PEDROSA F e LINS M, 2002; SMITH OP e HANN IM, 2006). De acordo com dados disponíveis no Atlas On-Line de Mortalidade, em 2022, ocorreram no Brasil, 2.037 óbitos por leucemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Diversos protocolos terapêuticos vêm sendo utilizados, e foram sendo aprimoradas ao longo dos anos, visando atender diferentes fatores prognósticos e mutações apresentadas, e consequentemente, diferentes terapias vêm sendo utilizadas (FURZER J, et al., 2020; KAUL S, et al., 2016; TURCOTTE M, et al., 2021). Desta forma, se reforça a necessidade do uso de tecnologias, objetivando uma melhor caracterização da doença, a fim de utilizar uma terapia assertiva, promovendo o uso racional de medicamentos, ao promover a segurança do paciente, e reduzir custos fármaco-hospitalares. Segundo estimativas de um estudo realizado por Chen S, et al. (2023), que avaliou o custo econômico global de 29 tipos de câncer, para período de 2020-2050, as leucemias representarão um custo de 2017 INT \$1597 bilhões (dólares internacionais ajustados aos preços de 2017).

Ademais, o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante, tornou possível a inserção de genes específicos, diretamente no DNA celular de outros organismos, possibilitando a expressão de proteínas de interesse farmacêutico, os denominados biofármacos, além disso, permitiu a edição gênica, tornando

possíveis as terapias gênicas e celulares, como a chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T). Diante disso, as ferramentas biotecnológicas, como a engenharia genética, bioinformática, engenharia de proteínas, cultivo celular e engenharia de bioprocessos, têm se mostrado importantes ferramentas na pesquisa, desenvolvimento e inovação de novos medicamentos e terapias para pacientes com LLA. Com isso, essa revisão integrativa teve o objetivo de reunir evidências científicas que demonstrem a eficácia e segurança de medicamentos e terapias oriundos de ferramentas biotecnológicas, em pacientes com LLA.

MÉTODOS

Esta revisão de escopo foi conduzida seguindo o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (PAGE MJ, et al., 2021). O protocolo desta revisão integrativa encontra-se registrado no Open Science Framework (OSF) (ABREU JAC e ALBUQUERQUE EPA, 2024). A pergunta desta revisão integrativa “Qual o desfecho de pacientes com leucemia linfoblástica aguda que fizeram o tratamento com biofármacos e/ou terapias provenientes da biotecnologia moderna?” foi construída com base na estratégia PICOS.

A busca foi realizada no dia 21 de fevereiro de 2024, nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS (**Quadro 1**). Após coleta, os estudos foram transferidos para a plataforma Rayyan (OUZZAMI M, et al., 2016), onde inicialmente, foram removidas as duplicadas, e os documentos foram selecionados de acordo com critérios de exclusão e inclusão, descritos no protocolo desta revisão integrativa (ABREU JAC e ALBUQUERQUE EPA, 2024).

Quadro 1 - Estratégias de busca com palavras-chaves apropriadas.

Banco de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	(((((acute lymphoblastic leukemia [Title/Abstract]) AND (biopharmaceutical [Title/Abstract] OR L-asparaginase [Title/Abstract] OR asparaginase [Title/Abstract] OR L-ASNase [Title/Abstract] OR ASNase [Title/Abstract] OR monoclonal antibody [Title/Abstract] OR cell therapy [Title/Abstract] OR gene therapy [Title/Abstract] OR genetic therapy [Title/Abstract] OR CAR-T [Title/Abstract] OR CRISPR [Title/Abstract])) AND (placebo[Title/Abstract] OR chemotherapy [Title/Abstract] OR standard therapy [Title/Abstract] OR conventional therapy[Title/Abstract])) AND (adverse events [Title/Abstract] OR survival rate [Title/Abstract] OR remission [Title/Abstract] OR died[Title/Abstract] OR mortality [Title/Abstract] OR recovery[Title/Abstract])) AND (clinical study [Title/Abstract] OR clinical trial [Title/Abstract]))
Scopus	TITLE-ABS-KEY (acute AND lymphoblastic AND leukemia) AND TITLE-ABS-KEY (biopharmaceutical OR l-asparaginase OR asparaginase OR lasnase OR asnase OR Mo Noclonal AND antib ody OR cell AND therapy OR gene AND therapy OR genetic AND therapy OR cart OR crispr) AND TITLE-ABS-KEY (placebo OR chem otherapy OR sta ndard AND therapy OR Convention al AN D therapy) AND TITLE-ABS-KEY (adverse AND events OR survival AND rate OR remissio n OR died OR mortalit y OR recovery) AND TITLE-ABS-KEY (clinical AND study OR clinical AND trial))
Web of Science	((((TS= ("acute lymphoblastic leukemia")) AND TS= (biopharmaceutical OR L-asparaginase OR asparaginase OR L-ASNase OR ASNase OR "monoclonal antibody" OR "cell therapy" OR "gene therapy" OR "genetic therapy" OR CAR-T OR CRISPR)) AND TS= (placebo OR chemotherapy OR "standard therapy" OR "conventional therapy")) AND TS= ("adverse events" OR "survival rate" OR remission OR died OR mortality OR recovery)) AND TS= ("clinical study" OR "clinical trial")
LILACS	(db:"LILACS") AND (acute lymphoblastic leukemia) AND (biopharmaceutical OR L-asparaginase OR L-ASNase OR asparaginase OR asnase OR monoclonal antibody OR gene therapy OR genetic therapy OR CAR-T OR CRISPR) AND (placebo OR chemotherapy OR standard therapy OR conventional therapy) AND (adverse events OR survival rate OR remission OR died OR mortality OR recovery) AND (clinical study OR clinical trial)

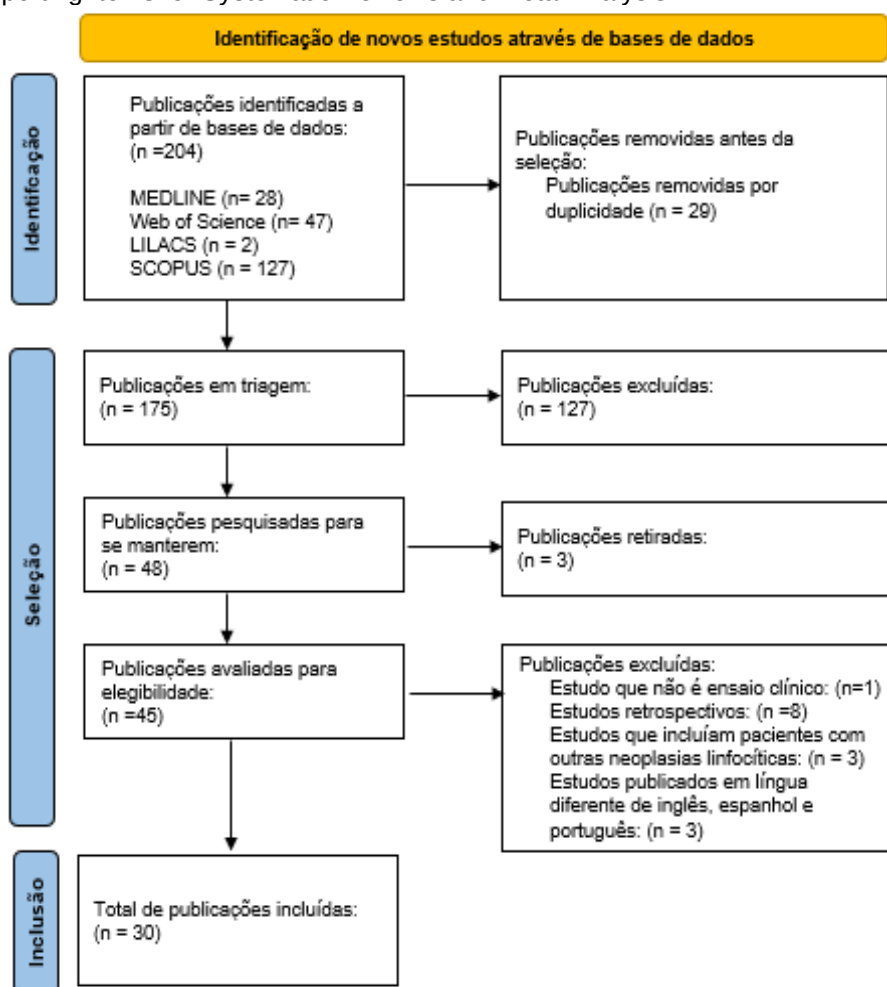
Fonte: AbreuJ AC e Albuquerque EPA, 2025.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Na fase de seleção deste estudo, 204 trabalhos foram identificados em 4 diferentes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Web of Science, LILACS e Scopus. Após a remoção das duplicatas, restaram 175 trabalhos. Em seguida, após uma leitura compreensiva dos títulos e resumos, restaram 48 trabalhos. Destes, foi possível recuperar 45 trabalhos completos. Por fim, estes trabalhos foram lidos integralmente, o que resultou na exclusão de 15 artigos. Sendo assim, 30 artigos científicos foram selecionados após identificação e seleção com base nos critérios de inclusão e exclusão desta revisão integrativa (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma da busca de trabalhos científicos nas bases de dados e critérios de seleção, adaptado de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.

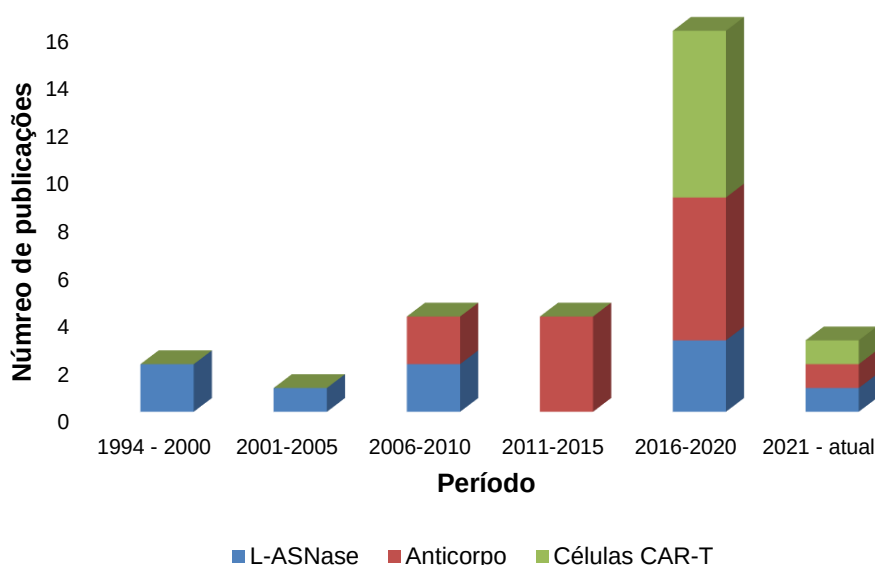


Fonte: Abreu JAC e Albuquerque EPA, 2025.

Características dos estudos

Os 30 artigos científicos incluídos nesta revisão integrativa, foram agrupados em 3 categorias de acordo com o tipo de medicamento e/ou terapia: L-ASNase (n= 9), anticorpos (n= 13) e células CAR-T (n= 8). Destaca-se que inicialmente, as primeiras publicações eram relacionadas aos ensaios clínicos com L-ASNase (1994-2005). Em seguida, a partir de 2007, se iniciaram as publicações de ensaios clínicos com anticorpos monoclonais, que tiveram seu ápice no período de 2016-2020, com seis publicações, totalizando 16 estudos, neste período. Neste mesmo período, também começaram a ser publicados os ensaios clínicos com a terapia de células CAR-T (n=7). Por fim, nesta década já foram publicados quatro ensaios clínicos de medicamentos e/ou terapias que empregam a biotecnologia, para o tratamento da LLA (**Figura 2**).

Figura 2- Gráfico representando diferentes períodos e o número de publicações por categoria de medicamento e/ou terapia.



Fonte: Abreu JAC e Albuquerque EPA, 2025.

Um resumo das características descritivas destes estudos foram agrupadas em três diferentes quadros, conforme o grupo do medicamento e/ou terapia e podem ser consultados no **Arquivo Suplementar** deste trabalho: L-ASNase (**Quadro 2**), anticorpos (**Quadro 3**) e células CAR-T (**Quadro 4**).

DISCUSSÃO

L-asparaginase

Como mencionado anteriormente, atualmente, encontram-se disponíveis L-ASNase nativas de *E. coli* e *E. chrysanthemi*, além da PEG-L-ASNase, sendo a L-ASNase nativa de *E. coli*, normalmente utilizada como de primeira escolha. Diversos regimes terapêuticos empregam a L-ASNase em conjunto com outros medicamentos quimioterápicos, com intuito de esta enzima auxiliar na depleção das células leucêmicas, ao atuarem na hidrólise da L-asparagina presente no plasma sanguíneo, impedindo a síntese proteica das células leucêmicas em decorrência da deficiência de L-asparagina. No entanto, a adição de L-ASNase no regime AdVP e WK-ALL-2000, nas condições avaliadas, não demonstrou ganho clínico para os pacientes, em relação ao regime sem L-ASNase, pelo contrário, significou um aumento de custos maior incidência de eventos adversos, como pancreatite, hiperbilirrubinemia e diarreia (NAGURA E, et al., 1994; WIDJAJANTO PH, et al., 2013).

Por outro lado, alguns regimes terapêuticos buscaram avaliar os benefícios e a segurança da PEG-L-ASNase, em comparação com a L-ASNase nativa de *E. coli*. Sabendo que a PEG-L-ASNase apresenta um tempo de meia vida mais longo, vê-se a necessidade de reduzir a dose, e realizar a administração em espaços de tempo maiores, se comparados com a L-ASNase nativa, pois estes estudos demonstraram, que há persistência da atividade enzimática de PEG-L-ASNase em níveis terapêuticos por período mais longo, se comparada com a L-ASNase nativa (DINNDORF PA, et al., 2007; PLACE AE, et al., 2015).

Isso se reflete intimamente na ocorrência de toxicidades e ocorrência de eventos adversos de eventos adversos e toxicidades relacionados à L-ASNase, como por exemplo, pancreatites, hiperbilirrubinemia, disfunções hepáticas, hemorragias e distúrbios da coagulação e reações alérgicas, com isso, têm-se a necessidade de ajustar a dose e o intervalo de administração da L-ASNase a depender da origem da L-ASNase. Pacientes que receberam PEG-L-ASNase (2.500 UI/m²) a cada duas semanas, apresentaram ocorrência de eventos adversos e reações de hipersensibilidade iguais aos que receberam L-ASNase nativa

de *E. coli* (25.000 UI/m²) semanalmente, porém, os pacientes tratados com PEG-L-ASNase apresentaram eventos adversos graves e em um período mais curto, se comparado aos que receberam L-ASNase nativa de *E. coli* (PLACE AE, et al., 2015).

Esses resultados também são corroborados por outro estudo, que também enfatiza sobre a incidência semelhante entre os dois tipos de enzima, mas, aponta para maior incidência de eventos adversos graves, em pacientes tratados com PEG-L-ASNase, e reforça o cuidado no desenho do esquema terapêutico (ETTINGER LJ, et al., 1995). Neste mesmo sentido, ao avaliar a dois regimes de administração de PEG-L-ASNase em pacientes, após consolidação, os autores observaram eficácia semelhantes entre pacientes que receberam 10 doses PEG-L-ASNase (1.000 UI/m²), com intervalos de duas semanas entre as doses, e que tinham sido previamente expostos a esta mesma enzima, durante a fase anterior de tratamento e em pacientes que receberam 3 doses de PEG-L-ASNase (1.000 UI/m²), com intervalos de 6 semanas entre as doses, e sem exposição prévia a enzima peguilada.

No entanto, os pacientes do grupo que receberam 10 doses da enzima peguilada apresentaram maior risco de desenvolver eventos adversos como hipersensibilidade, osteonecrose e tromboembolismo (ALBERTSEN BK, et al., 2019). Há ainda, a necessidade de estudos mais robustos com intuito de ajustar a dose da PEG-L-ASNase para adolescentes e pacientes adultos, pois, em estudos demonstraram que nos regimes terapêuticos avaliados, pacientes acima de 10 anos e acima de 40 anos, houve maior risco de incidência de eventos adversos, especialmente nos casos de regimes de tratamento de LLA de adultos baseados na pediatria (ALBERTSEN BK, et al., 2019; PATEL B, et al., 2017).

Com relação à produção de anticorpos anti-L-ASNase, foi possível observar uma maior proporção destes em pacientes do sexo masculino, em relação a pacientes do sexo feminino. Esses dados são corroborados por achados clínicos, onde, são descritos uma maior incidência de reações de hipersensibilidade em indivíduos do sexo masculino (BATTISTEL AP, et al., 2020; BROWNE EK, et al., 2018). Por outro lado, foi possível correlacionar os achados laboratoriais com os achados clínicos, destacando principalmente o fato de alguns pacientes estarem apresentando anticorpos anti-L-ASNase e não apresentarem sinais clínicos de alergia, e isso ser decorrente da neutralização da enzima pelos anticorpos anti-L-ASNase, sugerindo assim, a necessidade de empregar a L-ASNase peguilada (PANOSYAN EH, et al., 2004).

Anticorpos

Do total de ensaios clínicos com anticorpos incluídos neste trabalho (n= 13), metade avaliaram a segurança e efetividade do anticorpo conjugado inotuzumabe ozogamicina (InO), que se encontra conjugado com caliqueamicina. Este anticorpo é responsável por direcionar a droga até células que expressam o antígeno CD22, o qual está presente em mais de 90% de indivíduos portadores de LLA-B (AL-SALAMA ZT, 2018; RAPONI S, et al., 2011). A caliqueamicina é conhecida por ser um potente antibiótico citotóxico, que foi inicialmente isolado da bactéria *Microspora echinospora*, e apresenta a capacidade de intercalar-se ao DNA, desencadeando o processo de apoptose celular (VOLLMAR BS, et al., 2021).

O InO foi registrado na ANVISA em 2019, para uso em monoterapia para tratamento de pacientes adultos em LLA-B precursoras, R/R, CD19 positivo, cromossomo Ph⁺, sendo indicado apenas em casos de falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019). O uso de InO por pacientes de LLA-B R/R, adultos têm sido reportado tanto em monoterapia como combinado com outros regimes quimioterápicos. Em monoterapia, um dos estudos avaliou a segurança e eficácia do protocolo INO-VATE, em 19 países, com pacientes acima de 18 anos, com LLA-B R/R em primeira ou segunda terapia de resgate.

Os resultados indicaram para remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi) de 73% e 31%, para os pacientes tratados com InO e quimioterapia padrão, respectivamente. Em pacientes mais jovens há um ganho na sobrevida global, assim como em pacientes mais velhos que realizaram alo-TCTH posteriormente. No entanto, em pacientes mais velhos, o tratamento com InO foi responsável por um maior risco de alguns eventos adversos de grau ≥ 3 – trombocitopenia febril e aumento dos níveis séricos de gama-glutamil transferase. Além disso, InO promoveu aumento de eventos

adversos hepáticos (JABBOUR EJ, et al., 2018). Resultados próximos também foram encontrados por Kantarjian HM et al., (2016) ao observar uma taxa de RC/RCi 80,7% e 29,4% no grupo de indivíduos tratados com InO e quimioterapia padrão, respectivamente.

Além disso, neste estudo os pacientes apresentaram índices menores de eventos adversos, se comparado com os indivíduos incluídos no grupo de tratamento padrão. Além disso, a sobrevida global foi maior nos pacientes tratados com InO (KANTARJIAN HM, et al., 2016). Desta forma, o estudo permitiu um maior número de pacientes a fazer o alo-TCTH, tendo em vista que este é considerado o único tratamento curativo para LLA, e que deve ser realizado quando o paciente está em remissão (KANTARJIAN HM, et al., 2016).

Por outro lado, maior incidência de eventos adversos hepáticos, como doença veno-oclusiva, elevação de AST e ALT e hiperbilirrubinemia também foram observados com maior frequência em pacientes com LLA-B R/R e idade abaixo de 55 anos que fizeram uso de InO se comparado com aqueles que foram tratados com quimioterapia padrão. Foi observado uma correlação entre pacientes que já haviam realizado alo-TCTH anteriormente. Além disso, observaram uma correlação entre o uso deste medicamento com o uso prévio de agentes alquilantes ou contendo bissulfanos no regime de condicionamento (KANTARJIAN HM, et al., 2017).

Um protocolo de combinação de InO com mini-Hiper-CVD para indivíduos com LLA-B R/R ou diagnóstico novo de LLA, cromossomos Ph⁻ e idade acima de 60 anos foi avaliado. Segundo os autores, o tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos, em sua maioria de graus ≤ 2 , como trombocitopenia e neutropenia prolongadas e infecções. Eventos adversos de graus 3-4 estavam correlacionados à aumento de indicadores da função hepática, hiperglicemia, hipocalemia e hemorragias. O regime foi altamente eficaz no aumento da sobrevida destes pacientes (JABBOURE, et al., 2018). Quadros de febre, hipotensão, toxicidade hepática, trombocitopenia, neutropenia e infecções também foram observados como resultado da mielossupressão (KANTARJIAN H, et al., 2012).

A combinação do regime de tratamento com Mini-Hiper-CVD com InO também foi avaliada com adição do anticorpo blinatumomabe, que se mostrou eficaz na remissão dos pacientes com LLA R/R, além de ter se mostrado potencialmente segura. No entanto, os autores sugerem a necessidade de realizar novos ensaios clínicos com doses semanais mais baixas de InO e uso sequencial de blinatumomabe, com novos regimes de tratamento, potencialmente menos hepatotóxicos, visando driblar os eventos adversos decorrentes deste regime de tratamento (JABBOURE, et al., 2018).

Além de ser avaliado em conjunto com um regime quimioterápico e InO, o blinatumomabe, um anticorpo bi específico para antígenos CD3 e CD19, também foi avaliado em pacientes adultos, com LLA-B R/R, agora em monoterapia. Os resultados indicaram o grupo que fez uso do anticorpo alcançaram RC/RCi 76%, enquanto o grupo de pacientes que receberam o regime quimioterápico padrão, alcançaram apenas 48%, alcançando também uma mediana mais longa na duração da remissão, na sobrevida global e na taxa de sobrevida livre de eventos, após seis meses da terapia. Assim como nos demais tratamentos com anticorpos, os principais eventos adversos estavam relacionados ao fígado (KANTARJIAN H, et al., 2017).

Um dos trabalhos buscou avaliar a resposta frente a imunotoxina B43-PAP, uma toxina que, assim como o blinatumomabe, se liga ao CD19. Este estudo foi conduzido com pacientes pediátricos e adolescentes que apresentavam LLA-B recidiva. A imunotoxina foi administrada em dois diferentes regimes: 1. (vincristina, prednisona, daunomicina e L-ASNase), 2. (vincristina, prednisona e L-ASNase). Os resultados indicaram que o regime com 3 medicamentos apresentou RC - 80% e o regime com 4 medicamentos apresentou RC - 67% (MEANY HJ, et al., 2015). O epratuzumabe, assim como o InO é um anticorpo que interage com o CD22 das células leucêmicas. Este medicamento foi avaliado em crianças, adolescentes e jovens adultos, em recidiva para LLA-B.

Os pacientes receberam inicialmente 4 doses, 2 por semana, na fase de redução, e depois, no primeiro bloco, os pacientes receberam epratuzumabe, seguida por dois blocos de tratamento quimioterápico. Os pacientes apresentaram reações de infusão, como calafrios, febre e náuseas. No entanto, um dos pacientes apresentou uma convulsão de grau 4, e outro paciente apresentou elevação dos níveis de ALT (RAETZ EA, et al., 2008). Por fim, o rituximabe apresenta interação com o CD20, presente em cerca de 30-46% dos

indivíduos com LLA-B, especialmente em ALL Pre-B (RAPONI S, et al., 2011). Nesse sentido, o rituximabe foi avaliado em pacientes adolescentes e adultos com LLA Pre-B *de novo*, cromossomo Ph⁺.

Três regimes foram avaliados: quimioterapia Hiper-CVAD, Hiper-CVAD + rituximabe e, Hiper-CVAD + rituximabe + intensificação com antraciclina, durante a fase de consolidação. Foram observadas melhorias na duração da remissão completa, mas não na sobrevida global, nos regimes terapêuticos com presença de rituximabe (THOMAS DA, et al., 2010). Por outro lado, um estudo adicionou 4 doses de rituximabe em uma terapia padrão (UKALL14), e não encontrou melhoras significativas na sobrevida livre de eventos, em relação ao grupo que recebeu o tratamento quimioterápico sem o anticorpo (MARKS DI, et al., 2022).

Como pode-se observar, os principais eventos adversos relacionados ao uso de anticorpos estão relacionados ao aumento sérico de marcadores bioquímicos hepáticos. Eles estão decorrentes da lesão hepática induzida por medicamentos, sendo os anticorpos os produtos biológicos mais comumente usados e que se encontram associados à essas reações adversas causadas por respostas imunogênicas (HERNANDEZ N e BESSONE S, 2022; MICHOT JM, et al., 2016; SUZMAN DL, et al., 2018; ZEN Y e YEH MM, 2019).

Os ensaios clínicos demonstraram que o uso de anticorpos no tratamento da LLA apresenta diversos fatores que podem influenciar em um melhor prognóstico, bem como uma série de eventos adversos e interações medicamentosas. Com isso, se faz necessário a presença de uma equipe multiprofissional, especialmente do farmacêutico, com intuito de revisar prescrições e monitorar achados bioquímicos, sempre objetivando o melhor aproveitamento da terapia pelo paciente.

Células CAR-T

Dos oito ensaios clínicos incluídos nesta revisão, que empregaram células CAR-T no tratamento de LLA, sete avaliaram adolescentes e adultos (AN F, et al., 2020; HAY KA, et al., 2019; JIANG H, et al., 2019a; JIANG H, et al., 2019b; MA Y, et al., 2020; TURTLE CJ, et al., 2016; ZHANG N, et al., 2022), enquanto apenas um, incluiu crianças na população estudada (MAUDE SL, et al., 2018), e todos eles são direcionados à pacientes com LLA R/R, CD19 positivos. Em todos os ensaios clínicos avaliados, os autores destacaram ocorrência de síndrome de liberação de citocinas (SLC), como o principal evento adverso.

Este evento é resultado da ativação de uma resposta imune generalizada e, está correlacionada com a expansão das células CAR-T e aumento dos marcadores séricos pró-inflamatórios, como IFN- γ , receptor solúvel de IL-2 α , além de IL-6 e IL-10, que estão associados com a ativação de macrófagos, que são células responsáveis por realizarem fagocitose (FREY N e PORTER D, 2019). Em consequência, a proliferação e migração das células CAR-T são fatores críticos para a eficácia antitumoral, e podem ser afetadas pela SLC (TURTLE CJ, et al., 2016). No estudo conduzido por Turtle CJ, et al. (2016), os autores conseguiram correlacionar achados laboratoriais onde IL-6, IFN- γ , ferritina e proteína C reativa elevados estão relacionados aos casos de SLC.

Ademais, diferentes ensaios clínicos encontraram aumento dos níveis séricos de IL-2, IL8, IL-5, IL-10, IFN- γ , IFN- α e principalmente IL-6, como estando relacionados à casos de SLC (AN F, et al., 2020; JIANG H, et al., 2019b; TURTLE CJ, et al., 2016; ZHANG N, et al., 2022). Além disso, a carga tumoral elevada, também influencia na presença de SLC, como também foi reportado em outros estudos (AN F, et al., 2020; JIANG H; et al., 2019a). Entre os sinais clínicos apontados pelos autores, como sendo derivados da SLC destacam-se febre, calafrios, tremores, hipotensão, hipóxia, insuficiência respiratória, cardíaca e renal, além de toxicidades neurológicas, que quando não devidamente administrados, podem levar o paciente ao óbito, em função destes eventos adversos (AN F, et al., 2020; JIANG H, et al., 2019a; ZHANG N et al., 2022).

Com o objetivo de administrar e tentar controlar os efeitos da SLC, a depender dos níveis séricos dos marcadores pró-inflamatórios, poderão ser utilizados corticosteroides e; tocilizumabe, em casos de níveis elevados de IL-6 (AN F, et al., 2020). Com intuito de administrar apenas as células CAR-T e consequentemente reduzir a carga de células a ser infundidas no paciente, Turtle CJ, et al. (2016), criou células CAR-T expressando, além do CAR; um marcador de seleção, o receptor truncado do fator de

crescimento epidérmico a proteína, que serviu como um marcador de seleção no citômetro de fluxo, possibilitando selecionar somente as células que foram eficientemente transduzidas.

O tisagenlecleucel (Kymriah®), terapia utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com LLA R/R foi aprovado no Brasil em 2022, sendo o primeiro produto de terapia avançada aprovado para tratamento de câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Este medicamento apresentou 32% de probabilidade de ser mais custo-efetivo que a quimioterapia padrão, em pacientes pediátricos com LLA recidiva de alto risco, em um estudo realizado no Canadá (FURZER J, et al., 2020). Diante do exposto, a monitorização dos pacientes tratados com células CAR-T tem se mostrado essencial, na prevenção e melhor administração dos eventos adversos decorrentes desta terapia. No entanto, mais estudos devem ser realizados, no sentido de entender e controlar a CLS, a fim de tornar esta terapia mais acessível e segura para os pacientes com LLA R/R.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, os medicamentos e terapias oriundas de ferramentas biotecnológicas apresentados nesta revisão têm se apresentado eficazes e seguros para os pacientes com LLA. No entanto, algumas recomendações e cuidados devem ser tomados, especialmente com relação ao monitoramento e tomada de decisões frente à eventos adversos, ressaltando assim, a importância do acompanhamento do paciente por uma equipe multiprofissional, que atue dialogando e revisando prescrições, assim como monitorando achados laboratoriais, a fim de garantir uma melhor efetividade do tratamento e proporcionando melhor segurança ao paciente, portador de LLA. Por fim, é importante ressaltar os avanços nos temas de bioinformática, bioquímica, biologia molecular e edição gênica, assim como na área de bioprocessos promoveram avanços significativos na área da biotecnologia aplicada a saúde, que permitiram o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias.

REFERÊNCIAS

1. ABREU JAC e ALBUQUERQUE EPA. Use o Biotechnological Drugs and Therapies in the Treatment of Individual with Acute Lymphoblastic Leukemia: a Scope Review, 2024.
2. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência-geral de medicamentos e produtos biológicos. Parecer Público de Avaliação do Medicamento. Brasília, 2019; 18. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=Besponsa>. Acessado em 17 de junho de 2024.
3. ALBERTSEN BK, et al. Intermittent versus continuous PEG-asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: A NOPHO ALL2008 randomized study. *Journal of Clinical Oncology*, 2019; 37(19): 1638–1646.
4. AL-SALAMA ZT. Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Targeted Oncology*, 2018; 13(4): 525–532.
5. ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) - American Cancer Society. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>. Acessado em 14 junho de 2024.
6. AN F, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 5928.
7. BATTISTEL AP, et al. Allergic reactions to asparaginase: Retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2020; 3(1): 9–14.
8. BROWNEEK, et al. Clinical Characteristics of Intravenous PEG-Asparaginase Hypersensitivity Reactions in Patients Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 2018; 35(2): 103-109.
9. CHEN S, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncology*, 2023; 9(4): 465–472.
10. DINNDORF PA, et al. FDA Drug Approval Summary: Pegaspargase (Oncaspar®) for the First-Line Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *The Oncologist*, 2007; 12(8): 991–998.
11. ETTINGER LJ, et al. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1995; 75(5): 1176–1181.

12. FREY N e PORTERD. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2019; 25(4): 123–127.
13. FURZERJ, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncology*, 2020; 6(3): 393–401.
14. HAY KA, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood*, 2019; 133(15): 1652–1663.
15. HERNANDEZN e BESSONEF. Hepatotoxicity Induced by Biological Agents: Clinical Features and Current Controversies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2022; 10(3): 486–495.
16. INABA H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 2013, 381(9881): 1943–1955.
17. JABBOUR E, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer*, 2018; 124(20): 4044–4055.
18. JABBOUR E, et al. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. *American Journal of Hematology*, 2015; 90 (3): 193–196.
19. JABBOUR EJ, et al. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE. *Cancer*, 2018; 124(8): 1722–1732.
20. JIANG H, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial. *American Journal of Hematology*, 2019a; 94(10): 1113–1122.
21. JIANG H, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Annals of Hematology*, 2019b; 98(7): 1721–1732.
22. KANTARJIAN H, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2018; 19(2): 240–248.
23. KANTARJIAN H, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2012; 13(4): 403–411.
24. KANTARJIAN HM, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *The Lancet Haematology*, 2017; 4(8): 387–398.
25. KANTARJIAN HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(8): 740–753.
26. KANTARJIANH, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2017; 376(9): 836–847.
27. KAUL S, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Medicine*, 2016; 5(2): 221–229.
28. MA Y, et al. A phase I study of CAR-T bridging HSCT in patients with acute CD19+ relapse/refractory B-cell leukemia. *Oncology Letters*, 2020; 20(4): 20.
29. MALARD F e MOHTY M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 2020; 395(10230): 1146–1162.
30. MARKS DI, et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*, 2022; 9(4): 262–275.
31. MAUDES, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378(5): 439–448.
32. MEANY HJ, et al. Feasibility study of a novel Experimental induction protocol combining B43-PAP (anti-CD19) immunotoxin with standard induction chemotherapy in children and adolescents with relapsed B-lineage ALL: A report from the children's oncology group. *Journal of Immunotherapy*, 2015; 38(7): 299–305.
33. MICHOT JM, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *European Journal of Cancer*, 2016; 54: 139–148.
34. MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução - RE Nº560, de 18 de fevereiro de 2022. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-560-de-18-de-fevereiro-de-2022-382329255>. Acessado em 14 de junho de 2024.
35. MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Atlas On-line de Mortalidade. 2024. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>. Acessado em 14 junho de 2024.

36. NAGURA E, et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1994; 33(5): 359–365.
37. OUZZANI M, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Review*, 2016; 5: 210.
38. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The British Medical Journal*, 2021; 372: 71.
39. PANOSYAN EH, et al. Asparaginase Antibody and Asparaginase Activity in Children with Higher-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2004; 26(4): 217–226.
40. PATEL B, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia*, 2017; 31(1): 58–64.
41. PEDROSAF e LINS M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2002; 2(1): 63–68.
42. PIETERS R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized phase 2 clinical trial. *Blood*, 2008; 112(13): 4832–4838.
43. PLACE AE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): A randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2015; 16(16): 1677–1690.
44. RAETZEA, et al. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: A children's oncology group pilot study. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(22): 3756–3762.
45. RAETZEA, et al. Re-Induction Chemoimmunotherapy with Epratuzumab in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Phase II Results from Children's Oncology Group (COG) Study ADVL04P2. *Pediatric Blood & Cancer*, 2015; 62: 1171–1175.
46. RAPONI S, et al. A. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: Analysis of 552 cases. *Leukemia and Lymphoma*, 2011; 52(6): 1098–1107.
47. SMITH OP e HANN IM. Clinical Features and Therapy of Lymphoblastic Leukemia. In: ARCECIRJ, HANN IM, SMITHOP. (orgs). *Pediatric Hematology*. Third Edit.: Blackwell Publishing, 2006; 450–481.
48. SUZMAN DL, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver International*, 2018; 38(6): 976–987.
49. TERWILLIGERT e ABDUL-HAYM. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 2017; 7(6): 577.
50. THOMASDA, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome - Negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28(24): 3880–3889.
51. TURCOTTE LM, et al. Cost of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Care in the Current Treatment Era. *Bood*, 2021; 138(1): 663.
52. TURTLE CJ, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *Journal of Clinical Investigation*, 2016; 126(6): 2123–2138.
53. VOLLMAR BS, et al. Calicheamicin antibody-drug conjugates with improved properties. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2021; 20(6): 1112–1120.
54. WIDJAJANTO PH, et al. L-asparaginase: Long-term results of a randomized trial of the effect of additional 3 doses during consolidation treatment in the indonesian WK-ALL-2000 protocol. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2013; 35(8): 597–602.
55. ZENY e YEHMM. Checkpoint inhibitor-induced liver injury: A novel form of liver disease emerging in the era of cancer immunotherapy. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2019; 36(6): 434–440.
56. ZHANG N, et al. Humanized CD19-directed CAR-T Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia With CNSL or Neurological Comorbidity. *Journal of Immunotherapy*, 2022; 45(9): 396–406.