



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**WILLIAM FELIPE DA SILVA SOARES**

**TRATAMENTO CONVENCIONAL E A IMUNOTERAPIA DE CÉLULAS CAR-T NA  
REMISSÃO DE NEOPLASIAS LINFOIDE E MIELOIDE**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCeub como requisito parcial para conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Profa. Dra. Kelly Cristina Rodrigues Simi.

Brasília  
2018

Dedico este trabalho ao meu pai, Manoel Ferreira de Oliveira e a minha mãe, Sandra Clara Simplício da Silva, o cuidado, a dedicação e a presença significou segurança e a certeza de que não estou sozinho.

**“Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima”.**

**Louis Pasteur.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por minha vida e por permitir que ela seja instrumento da Sua ação como sinal de amor e misericórdia aos seus filhos.

A minha família, Sandra Clara, Manoel Ferreira (in memoriam), Annara Selene, Esther e João Guilherme, por me apoiar e incentivar em todos os momentos da vida, por acreditar em minha capacidade, por todo o amor incondicional, por me fazer compreender que posso ser melhor a cada dia. A vocês devo os meus erros e acertos.

Aos poucos amigos, porém verdadeiros, a eles a certeza de que somos um. Únicos e especiais, Zalitéia Santos, Leonardo Oliveira, Diana Madalena, Jorge Soares, Miliane Sousa, Irani Costa, Cleidson e Luana Andrade amiga que conquistei durante a graduação e que partilhamos as alegrias e tristezas de uma vida acadêmica.

Ao Padre Antônio Dalmasso, FDP, que se tornou meu diretor espiritual durante meu noviciado e que até hoje me orienta na vocação religiosa e, principalmente, a perceber que o outro é a extensão do Deus que há em mim.

Aos meus padrinhos, Iá Simplício e Cícero Oliveira por compartilharem com meus pais a responsabilidade de educar e acompanhar uma criança.

Aos meus professores, a vocês foi dada a singela e árdua missão de ensinar, partilhar e amar, amar o outro na sua fraqueza. Todos são essenciais, porém destaco Anabelle Azevedo, Bruno Milagres, Fabíola Castro, Graziela Silveira, Luciana Ramalho, Maria Creuza e Tânia Andrade que me apresentaram não só conteúdos acadêmicos, mas me ensinaram o sentido da empatia e a responsabilidade de ter em nossas mãos a vida e confiança de nossos pacientes.

A minha orientadora, Kelly Simi, por ter confiado, estimulado e acreditado no meu potencial. Compartilhar seu tempo, conhecimento, dedicação e orientação me fez perceber o quanto posso ser melhor a cada dia. Não me julgava tão capaz e digno de tamanha credibilidade, mas compreendi com seu exemplo que posso chegar aonde almejar.

## **Tratamento convencional e a imunoterapia de células CAR-T na remissão de neoplasias linfóide e mielóide.**

WILLIAM FELIPE DA SILVA SOARES\*  
KELLY CRISTINA RODRIGUES SIMI\*\*

### **RESUMO**

A imunoterapia com células CAR-T utiliza células T geneticamente modificadas com a finalidade de expressar receptores antigênicos (CTL019) contra células neoplásicas. O objetivo deste estudo foi de analisar comparativamente os aspectos técnicos do tratamento convencional e da imunoterapia com células CAR-T em leucemias em remissão ou refratária da doença. Pesquisas de artigos do ano de 2011 a 2018 foi realizada no Google acadêmico e na Biblioteca Virtual em saúde (BVS). Foram encontrados 557, mas apenas 4 foram analisados. O tratamento com CAR-T apresentou resultados positivos e com melhor prognóstico, porém o avanço nas pesquisas é indispensável para garantir maior aplicabilidade e eficácia, a fim de melhorar o padrão de segurança e diminuir seus efeitos citotóxicos. Apesar dos riscos e efeitos de citotoxicidade pós-infusão inerentes a técnica não torna a terapêutica inviável, pois estes são monitorados e classificados como admissíveis comparado ao benefício previsto, logo foi observado que o tratamento com CAR-T obteve uma remissão mais eficiente quando comparado aos convencionais.

**Palavras-chave:** *“cells car-t”, “leukemia”, “treatment”, “drugs”, “remission of neoplasms”*.

### **Conventional treatment and CAR-T cell immunotherapy in the refusal of linfóide and myeloid neoplasms**

#### **ABSTRACT**

CAR-T cell immunotherapy uses genetically modified T cells to express antigenic receptors (CTL019) against neoplastic cells. The objective of this study was to comparatively analyze the technical aspects of the conventional treatment and the immunotherapy with CAR-T cells in leukemias in remission or refractory of the disease. Researches of articles from the year 2011 to 2018 were carried out in Google academic and in the Virtual Health Library (VHL). 557 were found, but only 4 were analyzed. The treatment with CAR-T presented positive results and with better prognosis, but the research progress is indispensable to guarantee greater applicability and effectiveness, in order to improve the safety standard and to diminish its cytotoxic effects. Despite the risks and effects of post-infusion cytotoxicity inherent in the technique, it does not make the therapy unfeasible, since these are monitored and classified as admissible compared to the predicted benefit, it was soon observed that the treatment with CAR-T obtained a more efficient remission when compared to conventional.

**Keywords:** cells car-t, leukemia, treatment, drugs, remission of neoplasms.

---

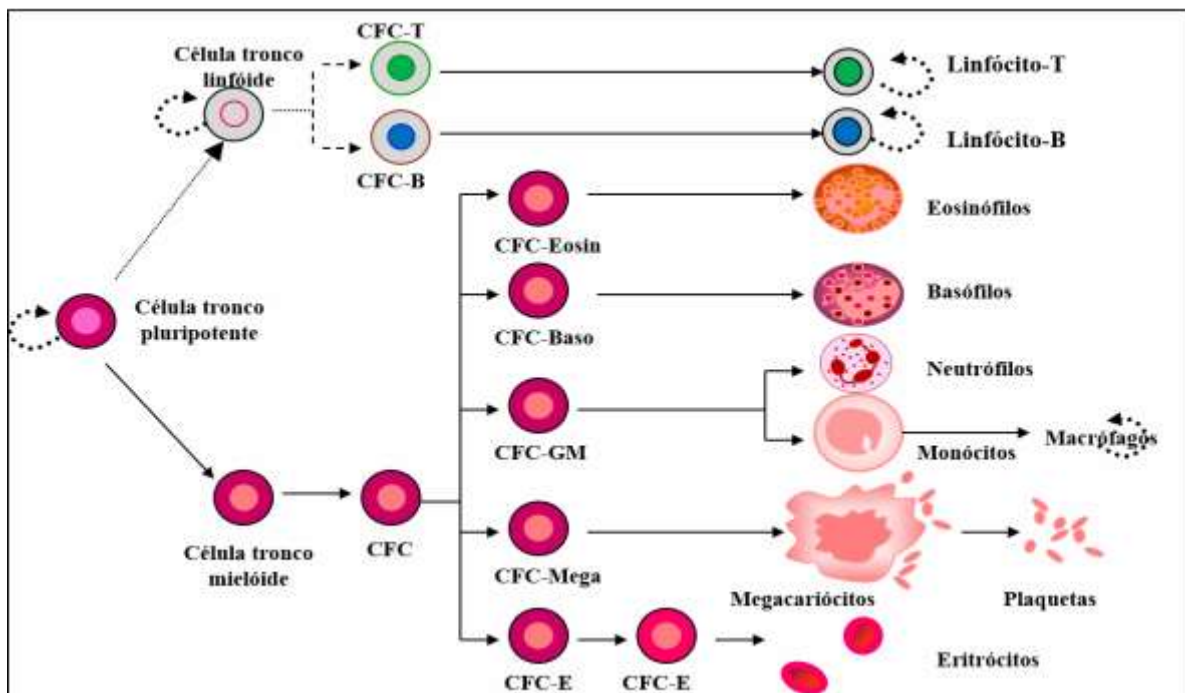
\*Estudante do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), williamsimplicio@hotmail.com

\*\*Professora do Curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). Doutora em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (UNB), kcrsimi@gmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

O sangue é essencial na manutenção de tecidos e órgãos que compõe o organismo humano, um equilíbrio entre a produção e distribuição de suas células são determinantes para garantir uma oxigenação e nutrição eficaz. O tecido sanguíneo é constituído por uma porção líquida, o plasma e três grupos de células, os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Estas células passam por estágios de diferenciação celular antes de atingirem a sua maturidade. Este processo de formação, desenvolvimento e maturação das células do sangue é descrito como hematopoese e ocorre na medula óssea, onde estão as células tronco que dão origem a células progenitoras da linhagem linfóide e mieloide. Qualquer alteração na produção dessas células pode estar relacionada a uma anormalidade hematológica maligna ou não-maligna (Figura 1) (SERGEI et al., 2012).

**Figura 1:** Processo de hematopoese



**Fonte:** Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia – INGOH, 2017

Na linhagem mieloide as células precursoras dão origem a um conjunto de células diferenciadas formadas por eosinófilos, basófilos, monócitos (macrófagos) e neutrófilos, além de formar as plaquetas, eritrócitos e células dendríticas. Atuando na

resposta da imunidade inata, estas células não possuem uma memória de contato, ou seja, não é capaz de reconhecer antígenos quando expostos novamente ao seu invasor (KANG e NIDHI, 2015).

As células da linhagem linfoide compõem o Sistema Imunológico através da ação dos linfócitos e células NK. Os linfócitos se apresentam de duas formas, linfócitos B que atuam na produção de anticorpos contra bactérias, fungos e vírus, e linfócitos T que são desenvolvidos no timo e se diferenciam em linfócitos T CD4 (auxiliares) e linfócitos T CD8 (citotóxicos). Estas células atuam na imunidade específica desenvolvendo a resposta humoral (linfócitos B) e imunidade celular (linfócitos T). Além dos linfócitos B e T, as células NK também tem a mesma origem, contudo, opera na defesa imunitária não específica, associando-se a imunidade inata do organismo (MERAD et al., 2013).

As células humanas crescem e exercem sua função conforme informações contidas nos cromossomos de cada célula, porém no processo de divisão celular podem ocorrer mutações que afetam genes que coordenam o crescimento e a divisão destas células, podendo estas mutações estarem relacionadas a um evento leucemogênico. Quando o processo inicial da leucemogênese ocorre é possível determinar a linhagem em que está acontecendo a alteração, assim como diagnosticar o tipo de leucemia (RAMPAL; MARIA, 2016).

Neoplasias como a Leucemia Linfoblástica (LL), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Linfoide Crônica (LLC) são causas do processo leucemogênico. A LL é mais comum na infância e com sobrevivência de 5 anos, porém sua recidiva é responsável pelo aumento da taxa de mortalidade em crianças. Em pacientes pediátricos elas tendem a ser mais agressivas com crescimento rápido e invasivo (MAUDE et al., 2018). Na LMA o diagnóstico pode ocorrer em pacientes de qualquer faixa etária, mas em idosos é maior. A patologia é caracterizada pela hiperprodução de células imaturas (blastos) com desenvolvimento rápido (GANETSKY, 2012). Na LLC o acometimento habitual é em pacientes adultos acima de 50 anos e seu desenvolvimento é desencadeado a partir de células B com progressão lenta (GRACIA et al., 2016).

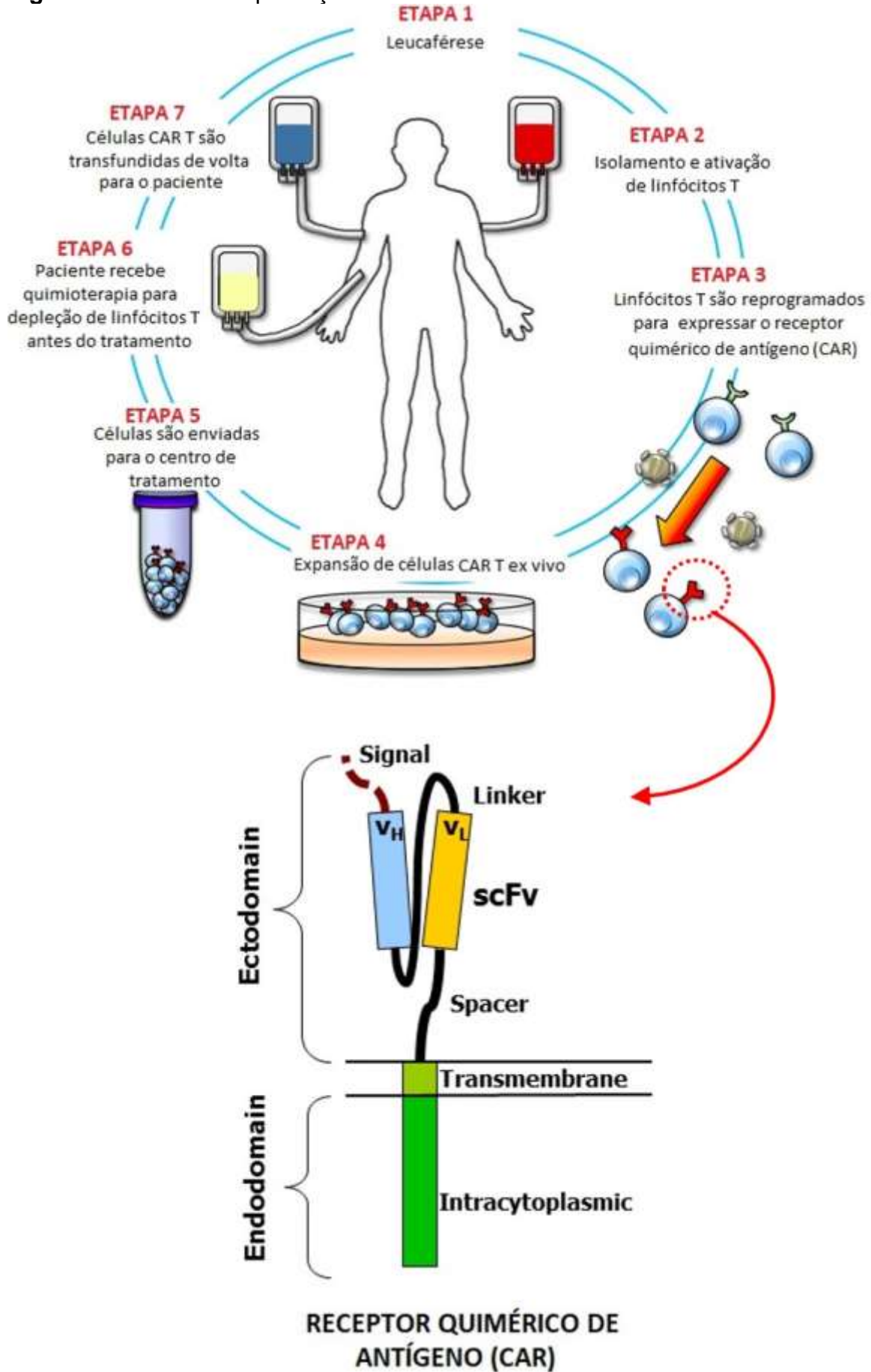
Com o diagnóstico confirmado, o tratamento das leucemias linfoide e mieloide difere-se de acordo com a classificação e o estadiamento da neoplasia. A leucemias tem como tratamento convencional a quimioterapia, e por ser sistêmica atinge não somente as células neoplásicas, mas também as células normais do organismo. A

radioterapia pode ser associada a quimioterapia a depender do estágio clínico, além de transfusões de plaquetas quando apresentado um quadro de plaquetopenia. O tratamento é iniciado quando há sinais e sintomas, pois quando precoce não aumenta a sobrevivência do paciente. Os efeitos colaterais podem comprometer a continuidade, sendo necessária uma intervenção com o uso de outras drogas. O transplante de medula óssea pode ser realizado nas leucemias, porém seu prognóstico é ainda bastante discutido entre os profissionais da saúde por desencadear a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que envolve o reconhecimento de antígenos e ação de linfócitos T que agride células e tecidos do organismo receptor (HOELZER, 2014).

O prognóstico da leucemia não pode ser previsto com exatidão, mas novas pesquisas e estudos possibilitam um melhor desfecho. Experimentos clínicos de imunoterapia com Células T geneticamente modificadas (CAR-T) com a finalidade de expressar receptores antigênicos (CTL019) contra células neoplásicas, obteve um resultado satisfatório quando aplicadas no tratamento das leucemias em remissão. Seu uso na terapêutica oncológica permite uma maior especificidade, pois diferentemente do tratamento convencional não afeta todas as células do organismo, apenas as células alvo, o que diminui os efeitos adversos, porém essa intervenção é permitida quando em estado de remissão ou refratária da doença (LIM; JUNE, 2017).

A produção de células CAR-T consiste em diversas etapas (Figura 2). Inicialmente, os leucócitos são coletados do próprio paciente por meio da leucaférese. As células são enviadas para um centro especializado para geração de células modificadas *in vitro*. Neste centro, os linfócitos T são isolados e ativados e, posteriormente reprogramados para expressar o receptor quimérico de antígeno (CAR). Este receptor funciona como um receptor de linfócito T (TCR) modificado, pois permanece apenas com o endodomínio de TCR. O ectodomínio é constituído de um fragmento de anticorpo conhecido como scFV, formado pelos domínios variáveis leve e pesado de anticorpo específico para o antígeno alvo. Após a modificação, as células CAR-T são expandidas *in vitro* e posteriormente, transfundidas no paciente, após tratamento prévio com quimioterapia (LEVINE et al., 2017).

**Figura 2:** Processo de produção das células CAR-T



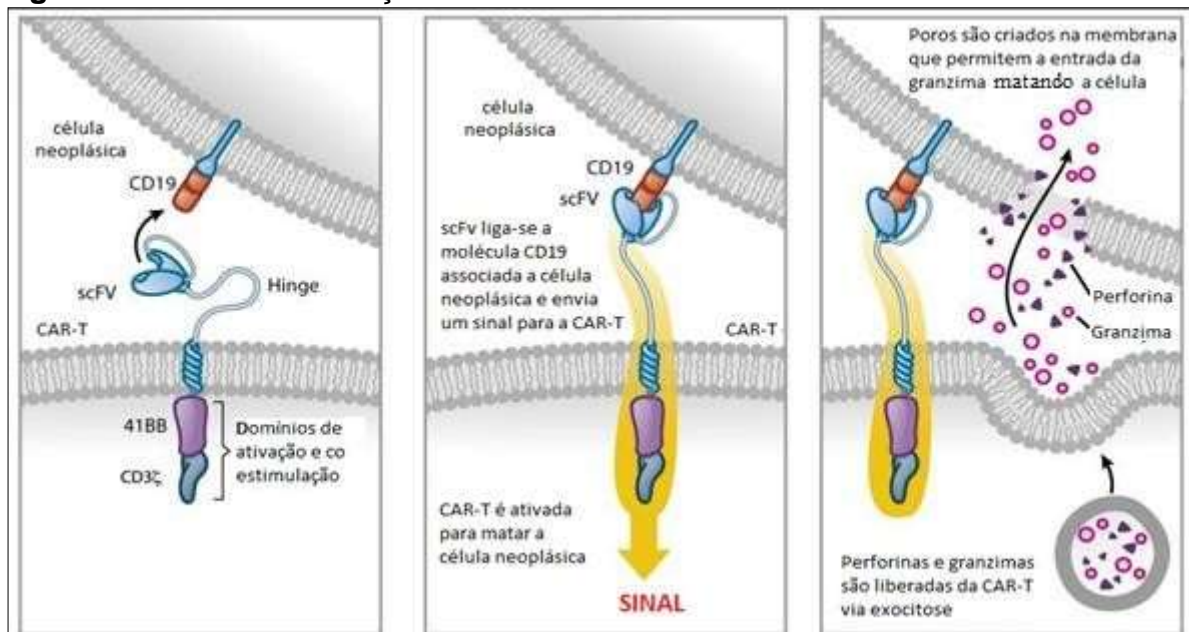


A imunoterapia celular CAR-T foi desenvolvida inicialmente para o tratamento de neoplasias linfóide, pois seus receptores sintéticos possibilitam as células T o reconhecimento e a sua ligação a uma molécula específica das células tumorais. Desse modo, a terapia foi direcionada para a molécula CD19 que é expressa em células de linfócito B (HAY; TURTLE, 2018).

Com o avanço nas pesquisas notou-se a necessidade de ampliar a técnica para que atendesse também ao tratamento de neoplasias mielóide, contudo a fim de garantir a sua especificidade se tornou indispensável a alteração da molécula alvo. Em células mielóides pode ser encontrado o antígeno Lewis Y (LeY) e sua expressão em neoplasias como a LMA está relacionada a um pior prognóstico da doença, logo o desenho de uma CAR-T associada a um anti-antígeno LeY foi desenvolvido. A LeY CAR-T mostrou-se uma técnica anti-leucêmica eficaz no tratamento de LMA conforme evidenciado no estudo clínico de Ritchie et al. (2013).

As células CAR-T conseguem fazer a depleção seletiva da célula neoplásica pelo mecanismo de citotoxicidade promovido por granzimas e perforinas (Figura 3). Logo, pode-se inferir que a função das células CAR-T pode ser manipulada de acordo com a associação dos seus domínios e assim ser utilizado nos tratamentos de doenças malignas do sangue (JACKSON; RAFIQ; BRENTJENS, 2016).

**Figura 3:** Mecanismo de ação das células CAR-T



Fonte: Adaptado de <http://blogs.shu.edu/cancer/2015/11/11/gene-edited-donor-t-cells-save-baby-with-incurable-leukemia/>

Desta forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma análise comparativa dos aspectos técnicos do tratamento convencional e da imunoterapia com células CAR-T, a fim de compreender a aplicabilidade, limitações terapêuticas e prognóstico das leucemias em remissão.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão da literatura do tipo sistemática sobre o tratamento convencional e a imunoterapia de células CAR-T na remissão de neoplasias linfóide e mieloide. As bases literárias utilizadas para a busca de artigos foram o Google acadêmico e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde).

Utilizou-se as seguintes palavras-chave em inglês: “*cells car-t*”, “*leukemia*”, “*treatment*”, “*drugs*” e “*remission of neoplasms*”. A seleção considerou os artigos com temática relevante aos resultados do tratamento convencional e imunoterapia de células CAR-T em pacientes com remissão de leucemias, sendo eles estudos experimentais e originais. Além desses dados foi utilizado um artigo dos criadores da terapia com células CAR-T.

Para a escolha dos artigos foi necessário estabelecer alguns critérios de exclusão, como artigos repetidos (existentes em mais de uma base de dados), revisões narrativas, relatos de caso, artigos de opinião e aqueles que não estivessem no idioma inglês ou no intervalo dos anos de 2011 a 2018. Além disso, realizou-se a análise dos títulos dos estudos encontrados a fim de obedecer aos critérios de inclusão e exclusão, bem como a leitura dos resumos para compreender a metodologia aplicada e o objetivo do estudo. Por fim a Figura 2 apresenta um resumo dos critérios de seleção dos trabalhos utilizados.

**Figura 4:** Fluxograma da metodologia utilizada

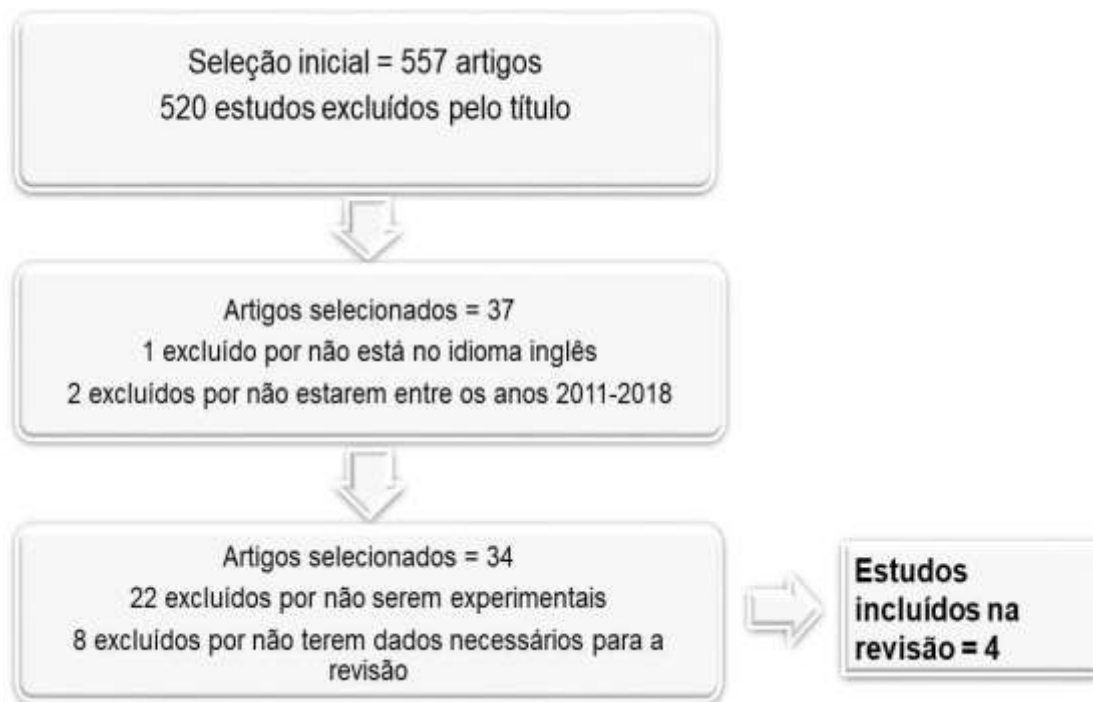


Fonte: Elaborado pelo autor.

### 3. RESULTADOS

Por meio dos descritores foram encontrados 557 (quinhentos e cinquenta e sete) artigos, 481 (quatrocentos e oitenta e um) achados na base de dados da BVS e 76 (setenta e seis) no Google Acadêmico. Foram selecionados ao todo, 4 (quatro) artigos para essa revisão conforme (Figura 3).

**Figura 5:** Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelo autor

Com a análise de cada estudo foi possível caracterizar os fatores que são determinantes para compreender o histórico dos pacientes estudados e quais condutas médicas foram realizadas como resposta ao tratamento, como também as técnicas utilizadas para seu monitoramento. A tabela 1 caracteriza todos os quatro estudos selecionados, relacionando a infusão de células CAR-T como outros fármacos.

**Tabela 1:** Caracterização dos estudos relacionados às Células CAR-T

| Estudos               | N   | Leucemia | Infusão<br>(x10 <sup>9</sup> /Kg) | Fármacos<br>associados                  | Monitoramento |
|-----------------------|-----|----------|-----------------------------------|---|---------------|
| Xiao et al. (2017)    | 9   | LL       | ND                                | Não utilizados                          | FACS*         |
| Ritchie et al. (2013) | 5   | LMA      | 1,1x10 <sup>9</sup>               | Bloqueadores de<br>CTLA-4 e PD-1        | FACS e qPCR   |
| Davila et al. (2015)  | 16  | LL       | 3,0x10 <sup>6</sup>               | Esteroides e<br>bloqueadores de<br>IL-6 | FACS e qPCR   |
| David et al. (2011)   | 1** | LLC      | 1,5x10 <sup>6</sup>               | ND                                      | FACS          |

**Legenda:** \* Citometria de Fluxo; \*\* Estudo pioneiro; LL = Leucemia Linfoblástica; LMA = Leucemia Mieloide Aguda; LLC = Leucemia Linfóide Crônica; ND = Não Determinado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

O tratamento dos pacientes com leucemias em remissão ou doença residual mínima obtiveram resultados semelhantes após a infusão de células CAR-T como pode ser visto na Tabela 2, as respostas apresentadas pelos pacientes foram desencadeadas de acordo com a ação provocada pelas células T.

**Tabela 2:** Achados clínicos e laboratoriais pós infusão com células CAR-T

| Estudos               | Achados Clínicos  | Bioquímicos | Hematológicos<br>/Imunológicos  |
|-----------------------|---|-------------|---|
| Xiao et al. (2017)    | ND  | ND          | Linfopenia  |
| Ritchie et al. (2013) | ND  | ND          | Neutropenia   |
| Davila et al. (2015)  | Febre, Hipotensão, Hipóxia,<br>Distúrbios Neurológicos                        | ND          | ND  |
| David et al. (2011)   | Febre, Diaforese, Lesão<br>Aguda Renal, Fadiga,<br>Anorexia, Diarreia, Náusea | ALT*, ALP** | Linfopenia,<br>Neutropenia,<br>Plaquetopenia,<br>Hipogamaglobu<br>linemia |

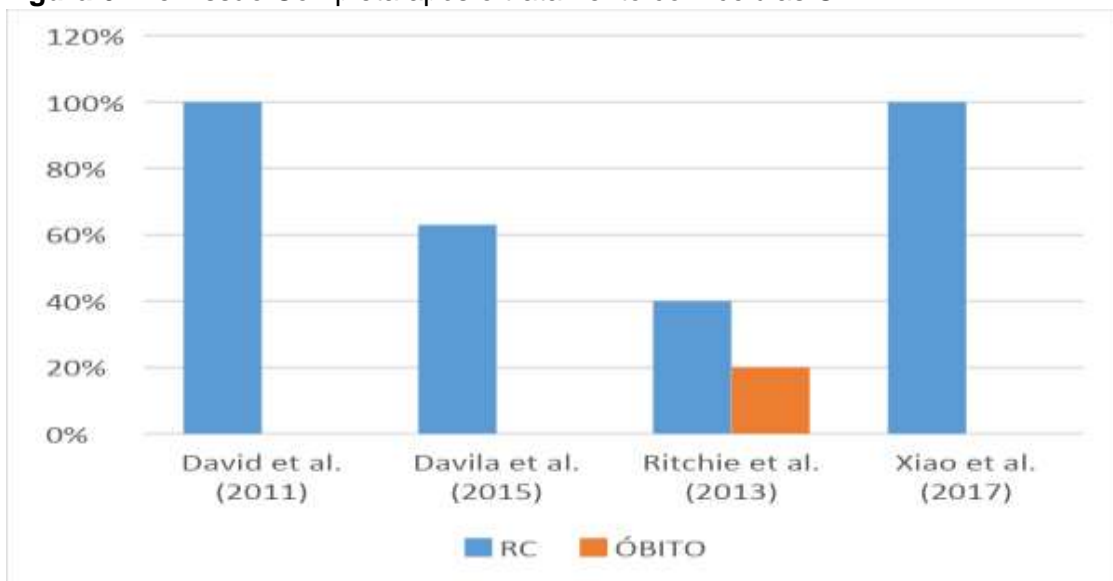
**Legenda:** \*Alanina Aminotransferase; \*\*Fosfatase Alcalina; ND= Não Determinado.

Fonte: Elaborado pelo autor

Os pacientes submetidos a infusão com células CAR-T responderam ao tratamento como pode ser notado na Figura 6. Em 2/4 dos estudos analisados 100% dos pacientes apresentaram a remissão completa (RC) da doença, sendo esses a paciente do estudo David *et al.* (2011), caracterizado como o estudo pioneiro no uso da técnica e, os pacientes (n=9) de Xiao *et al.* (2017).

O segundo estudo com maior número de pacientes em RC foi o Davila *et al.* (2015) com 63%, o que corresponde a dez dos dezesseis pacientes avaliados. Por fim, o estudo que apresentou menor resultado foi o Ritchie *et al.* (2013) com 40%, o que representa dois dos cinco pacientes acompanhados. Nele é registrado o único número de óbito comparado aos demais, correspondendo a 10% de mortalidade. Porém, segundo o estudo, esse óbito não foi associado a infusão de células CAR- T, mas a uma infecção generaliza (SEPSIS) provocada pelo cateter utilizado na quimioterapia.

**Figura 6:** Remissão Completa após o tratamento com células CAR-T



Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4. DISCUSSÃO

De acordo com os estudos realizados pode-se notar uma variação na quantidade de infusão de células CAR-T utilizadas em cada pesquisa. O estudo de Davila et al. (2015) apresentou uma maior infusão dessas células, todavia seus pacientes foram submetidos ao uso de outros fármacos, como esteroides e bloqueadores de IL-6.

No ensaio clínico de Davila et al. (2015) foi evidenciado que pacientes apresentaram neurotoxicidade após a infusão de CAR-T, o que justificaria a administração de bloqueadores de IL-6 associado ao tratamento. Esta conduta corrobora o avanço da terapia CAR-T demonstrada no estudo de Norelli et al (2018) em que CAR-T combinada com bloqueadores de IL1 e IL-6 administradas em ratos da espécie *Murinae* podem abolir a liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade.

Ritchie et al. (2013) administrou a menor de quantidade de células CAR-T em seus pacientes comparado aos outros estudos, porém se fez necessário também o uso de fármacos associados na tentativa de eliminar os efeitos adversos apresentados pós-infusão, porém não determinados no estudo. Logo, pode-se inferir que a quantidade de células CAR-T ( $\times 10^9/\text{Kg}$ ) infundidas não é o único fator capaz de desencadear uma resposta adversa ao tratamento.

Os pacientes tratados por Xiao et al. (2017) apontou um quadro de linfopenia pós-infusão, no entanto o autor não determinou a dosagem de células CAR-T aplicadas durante o estudo. Para reverter o quadro de linfopenia não foi adotada nenhuma intervenção medicamentosa. David et al. (2011) infundiu em sua paciente uma dose baixa de células, mas comparado aos outros casos clínicos foi o que mais apresentou uma resposta agressiva ao tratamento, porém não determinou o uso de fármacos associados no controle dos achados clínicos e laboratoriais.

De acordo com os estudos de Lancet et al. (2015), pacientes submetidos ao tratamento convencional com o uso de Vosaroxin e Citarabina obtiveram efeitos adversos mais hostis, comparado aos efeitos causados por infusão de células CAR-T. Em seu ensaio clínico dos 108 (cento e oito) pacientes acompanhados: 76% tiveram diarreia, 73% hipocalcemia, 67% náusea, 66% estomatite, 30% infecções, bacteremia, pneumonia e sepse e, 8% neutropenia febril, o que levou ao óbito 94 (noventa e quatro) desses pacientes estudados.

Foi observado que os estudos com o tratamento CAR-T obtiveram uma remissão mais eficiente quando comparado aos tratamentos convencionais. O estudo de David

et al. (2011) foi o que obteve maior índice de remissão, contudo, este estudo utilizou o tratamento com apenas 1 (um) paciente por ser o estudo pioneiro desta metodologia. O estudo que trabalhou com a maior coorte foi o de Davila et al (2015) e mesmo tendo obtido uma das menores taxas de remissão completa (63%), quando comparado com trabalhos utilizando pacientes com o mesmo tipo de leucemia (LLA) e tratamentos convencionais, este índice torna-se significativo. Lancet et al. (2015), trataram pacientes com LLA com terapias convencionais e obtiveram uma mortalidade de 87.04%. Esses achados mostram que terapias com células CAR-T podem ser promissoras.

A idade média dos pacientes acompanhados no estudo de Ritchie et al. (2013) é de 70.6 anos, e conforme representado na (Figura 6) 40% deles responderam ao tratamento, o que se difere do estudo realizado por Williams et al. (2013), no qual numa análise com 2657 pacientes com 65 anos ou mais submetidos ao tratamento convencional no 1° ou 2° ano após diagnóstico apresentaram uma taxa de mortalidade de 86% e 94%, respectivamente. Desse modo, percebe-se que a imunoterapia com CAR-T, em pacientes mais idosos, ainda apresenta um prognóstico melhor comparado ao tratamento convencional.

Davila et al. (2015) e Ritchie et al. (2013) utilizaram da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR) para monitorar o tempo de ação das células CAR-T, no qual foi demonstrado que a persistência dessas células circulantes nos pacientes foi de 3 a 12 meses, o que a torna um potencial terapêutico eficaz e com duração prologada de supressão tumoral, o que é o oposto da avaliação de Kim et al. (2012) que ao realizar uma combinação terapêutica convencional de Fludarabina, Citarabina e Idarrubicina percebeu que sua ação foi de 6 meses, porém não alterou o prognóstico da doença.

Em Ritchie et al. (2013), durante o ensaio ocorreu um óbito, porém não está relacionado ao tratamento imunoterápico. Foi determinado que a morte foi em consequência de uma sepse em decorrência do uso de um cateter durante o processo de reindução da quimioterapia. Pode-se deduzir que além do mecanismo de ação ser sistêmico, a quimioterapia pode proporcionar uma imunodeficiência o que se associa ao risco de desenvolver infecções. Kim et al. (2012) iniciou seu estudo com 108 pacientes submetidos a quimioterapia, os quais 15 e 21% no primeiros 30 e 60 dias, respectivamente, foram a óbito. As mortes foram ocasionadas em decorrência de efeitos adversos apresentados durante o tratamento.

O estudo de David et al. (2011) foi o que apresentou maiores achados clínicos e

hematológicos/imunológicos, porém não caracterizou a técnica como inviável, pois seus efeitos são controláveis. Diferentemente do que descreve Bray et al. (2015) em seu estudo, em que na tentativa de reduzir os efeitos adversos da quimioterapia reduz a dose, porém compromete no resultado final do tratamento, pois a dosagem é determinada pela superfície corporal de cada paciente.

Em Ritchie et al. (2013) os pesquisadores associaram ao tratamento CAR-T bloqueadores de Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e Proteína de morte celular programada 1 (PD-1) a fim de inibir a ação desses receptores. No estudo foi demonstrado que pacientes que expressam estes marcadores tumorais apresentam melhor prognóstico por aumentar a capacidade do mecanismo de ação da terapia CAR-T por combinação checkpoint de bloqueio imunológico.

No ensaio de David et al. (2011), as enzimas Alanina Aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (ALP) foram expressas, Jia- Hong et al (2014) retrata em seu estudo que 64% dos pacientes diagnosticados com alguma malignidade hematológica desenvolvem alterações de ALT e ALP, logo a expressão dessas enzimas não estão relacionadas ao efeito adverso da técnica, mas ao mecanismo de sobrevivência da célula neoplásica.

Xiao *et al.* (2017) considera as descobertas com CAR-T relevantes, porém o avanço nas pesquisas é necessário para o desenvolvimento de um desenho ainda mais específico, a fim de que os domínios variáveis possam sinalizar diferentes antígenos favorecendo melhor prognóstico a outras doenças malignas.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia de células CAR-T elucidada nos estudos clínicos como tratamento de neoplasias linfóide e mieloide em estágio de remissão ou refratária da doença, evidenciou que seu potencial terapêutico obteve uma resposta positiva. A técnica proporcionou um melhor prognóstico da doença aos pacientes, porém seu uso ainda é limitado aos centros de referência e pesquisas. Apesar dos riscos e efeitos de citotoxicidade pós-infusão inerentes à técnica, não torna a terapêutica inviável, pois estes não monitorados e classificados como admissíveis comparado ao benefício previsto, além de serem controlados.

Alguns fatores como a quantidade da dose de infusão da CAR-T devem ser bem caracterizado com intuito de estabelecer se os efeitos adversos podem ou não estar relacionados, pois no estudo não foi possível determinar sua influência direta.

O avanço nas pesquisas é indispensável para garantir maior aplicabilidade e eficácia. O foco deve ser melhorar o padrão de segurança a fim de diminuir seus efeitos citotóxicos, como também diminuir os gastos de produção para que possa transfigurar-se em um tratamento acessível. O desenvolvimento de novos vetores no desenho da CAR-T possibilitará uma maior viabilidade e melhor prognóstico.

A mortalidade dos estudos abordados foi baixa, porém o óbito ocorrido não está associado ao tratamento, sendo assim pode-se ressaltar que o uso da imunoterapia com células CAR-T é uma intervenção terapêutica viável. As pesquisas com o tratamento convencional ainda são existentes, o tratamento não tornou-se obsoleto, pois a imunoterapia com células CAR-T ainda não é financeiramente acessível a todos os portadores de neoplasias do sangue.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, W. et al. "Outcomes of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight". **Cancer Chemother Pharmacol.** USA, v. 76, n. 4, p. 691-697, Oct. 2015.

DAVID, P. et al. "Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia". **The New England Journal of Medicine.** Pensilvânia, v.365, p. 725- 733, Feb. 2011.

DAVILA, M. et al. "Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia". **Science Translational Medicine.** New York, v. 19, n. 6, p. 1-23, Dec. 2015.

JIA-HONG, Z. et al. "Effect of combined administration of Angelica polysaccharide and cytarabine on liver of human leukemia NOD/SCID mouse model". **Journal of Chinese.** China, v. 42 n. 13, p. 2425-2432, Jan. 2014.

GANETSKY, A. "The Role of Decitabine for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia". **Annals of Pharmacotherapy.** Pensilvânia, v. 46, n. 11, p. 1511-1517, Nov. 2012.

GRACIA, R. et al. "Frequency of monoclonal B-Cell lymphocytosis in relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia". **Colomb. Med.** Córdoba, v. 47, n. 2, p. 81-86, Jun. 2016.

HAY, K.; TURTLE, C. "CD19-specific chimeric antigen receptor-modified (CAR) -T cell therapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in the ibrutinib era". **Immunotherapy.** Canadá, v. 10, n. 4, p. 251-254, Feb. 2018.

HOELZER, D. et al. "Improved Outcome of Adult Burkitt Lymphoma/leukemia with Rituximab and Chemotherapy: Report of a Large Prospective Multicenter Trial". **Blood.** Alemanha, v. 124, n. 26, p. 3870-3879, Apr. 2014.

JACKSON, H.; RAFIQ, S.; BRENTJENS, R. "Driving CAR T-cells forward". **Nature Reviews Clinical Oncology.** New York, v. 13, n. 6, p. 370-383, Jun. 2016.

JOSEPH G. Gene-edited donor T-Cell save baby with incurable leucemia. Disponível em: <<http://cellculturedish.com/2017/10/fda-approves-first-car-t-cell-therapy-evolution-car-t-cell-therapy/>>. Acesso em 11 de junho de 2018.

KANG, J.; NIDHI, M. “Transcription Factor Networks Directing the Development, Function, and Evolution of Innate Lymphoid Effectors”. **Annual review of immunology**. Massachusetts, v. 33, p. 505-538, Apr. 2015.

KIM, I. et al. “ Fludarabine, cytarabine, and attenuated-dose idarubicin (m-FLAI) combination therapy for elderly acute myeloid leucemia patients”. **American Journal of Hematology**. Seoul, v. 88, p. 10-15, Aug. 2012.

KING, D. FDA Approves First CAR T-Cell Therapy – The evolution of CAR T-cell therapy. **Cell Culture Dish**. Out, 2017.

LANCET J. et al. “ A phase 1b/2 study of vosaroxin in combination with cytarabine in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia”. **Haematologica**. USA, v. 100, n. 2, p. 1808-1814, Nov. 2015.

LEVINE, B. et al. “Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy”. **Review Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**. Pensilvânia, v. 4, p. 92-101, Mar. 2017.

LIM, W.; JUNE, C. “The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer”. **Cell**. Cambridge, v. 168, n. 4, p. 724-740, Fev. 2017.

MAUDE, S. et al. “Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia”. **The New England Journal of Medicine**. Pensilvânia, v. 378, p. 439-448, Feb. 2018.

MERAD, M. et al. “The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function o Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting ”. **Annual review of immunology**. New York, v. 31, p. 1-48, Dec. 2013.

NORELLI, H. et al. “Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells”. **Nature Medicine**. Milano, v. 24, n. 6, p. 739-748, Jun. 2018.

RAMPAL, R.; MARIA, E. “Wilms Tumor 1 Mutations in the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia”. **Haematologica**. New York, v. 101, n. 6, p. 672-679, Jun. 2016.

RITCHIE, D. et al. “Persistence and Efficacy of Second Generation CAR T Cell Against the LeY Antigen in Acute Myeloid Leukemia”. **The American Society of Gene & Cell Therapy**. Australia, v. 21 n. 11, p. 2122- 2129, Nov. 2013.

RODGERS, D. et al. “ Switch-mediated activation and retargeting of CAR-T cells for B-Cell malignancies”. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. Pensilvânia, v. 113, n. 4, p. 459-468, Jan. 2016.

SERGEI, D. et al. "Hematopoiesis: A Human Perspective". **Revista Cell Stem Cell**. Toronto, v. 10, n. 2, p. 120-136, Fev. 2012.

WILLIAMS, C. et al. Preclinical and Phase I Results of Decitabine in Combination with Midostaurin (PKC412) for Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia". **Pharmacotherapy**. Kansas, v. 33, n. 12, p. 1341-1352, Dec. 2013.

XIAO, W. et al. "Early Recovery of Circulating Immature B-Cells in B-Lymphoblastic Leukemia Patients after CD19 Targeted CAR T Cell Therapy: A Pitfall for Minimal Residual Disease Detection". **International Clinical Cytometry Society**. Maryland, v. 94, n. 3, p.434-443, Out. 2017.