

ATUAÇÃO DO INTERFERON ALFA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: O CASO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

THE ROLE OF INTERFERON ALPHA IN THE TREATMENT OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS: THE CASE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e1.a2023.pp1745-1748> Recebido em: 29.01.2023 | Aceito em: 29.01.2023

Julia Oliveira do Nascimento^a, José Walber Gonçalves Castro^a

Centro Universitário Doutor Leão Sampaio – UNILEÃO^a
*E-mail: juliaoliveira228@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença proliferativa do sistema hematopoiético, caracterizada pela expansão clonal excessiva de células responsáveis pela diferenciação das linhagens mieloide, monocítica e megacariocítica. Interferon Alfa ($IFN\alpha$) é uma citocina com propriedades imunomoduladoras, antiproliferativas e anti-angiogênicas utilizada como opção terapêutica para LMC. **Objetivo:** Analisar o papel do $IFN\alpha$ e seu mecanismo de ação no estímulo do sistema imunológico no processo de combate à LMC. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa descritiva, desenvolvida com base na coleta de dados da literatura acadêmica das bases de dados PubMed, por meio das palavras-chave "leucemia mieloide crônica" AND "interferon alfa", e sua variação em inglês "chronic myeloid leukemia" AND "interferon alpha". **Resultados:** Foram analisados 21 estudos, dos quais foi possível observar que o $IFN\alpha$ é eficaz como terapia adjuvante ao Dasatinib, Imatinib e Nilotinib, sendo muitas vezes mais eficiente em comparação a monoterapia com esses fármacos; induz melhorias importantes na atividade celular do sistema imunológico; é responsável por relevantes taxas de remissão, sendo opção para tolerantes a outras terapias e a gestantes ou mulheres que pretendem gestar. Contudo, sua toxicidade dose dependente é um ponto negativo, sendo motivo de descontinuação em muitos pacientes. **Conclusões:** $IFN\alpha$ é uma importante opção terapêutica para diversos grupos de pacientes com LMC. Contudo, a clínica do paciente deve ser analisada para que o critério de risco x benefício seja estabelecido e a terapia seja aplicada somente em casos em que sua atividade tenha eficácia.

Palavras-chave: $IFN\alpha$; Leucemia; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a proliferative disease of the hematopoietic system, characterized by excessive clonal expansion of cells responsible for differentiation of the myeloid, monocytic and megakaryocytic lineages. Interferon Alfa (IFN) is a cytokine with immunomodulatory, antiproliferative and anti-angiogenic properties used as a therapeutic option for CML. **Objective:** To analyze the role of IFN and its mechanism of action in stimulating the immune system in the process of combating CML. **Methodology:** This is a descriptive integrative literature review, developed based on the collection of data from academic literature in PubMed databases, using the keywords "chronic myeloid leukemia" AND "interferon alpha", and its variation in English "chronic myeloid leukemia" AND "interferon alpha". **Results:** 21 studies were analyzed, from which it was possible to observe that IFN is effective as adjuvant therapy to Dasatinib, Imatinib, and Nilotinib, being many times more efficient compared to monotherapy with these drugs; it induces important improvements in the cellular activity of the immune system; it is responsible for relevant remission rates, being an option for those tolerant to other therapies and for pregnant women or women who intend to become pregnant. However, its dose-dependent toxicity is a negative point, being a reason for discontinuation in many patients. **Conclusions:** $IFN\alpha$ is an important therapeutic option for several groups of patients with CML. However, the patient's clinical status must be analyzed so that the risk-benefit criterion is established and the therapy is applied only in cases in which its activity is effective.

Keywords: $IFN\alpha$; Leukemia; Treatment.

INTRODUÇÃO

O câncer representa um grave problema para a saúde pública global, com níveis de incidência exponenciais a cada ano. As doenças de natureza onco-hematológicas são geradas pela proliferação descontrolada das células precursoras da medula óssea, o que afeta intensamente o desenvolvimento saudável e regular das células posteriores (SOUSA; PEREIRA; MOURA, 2022).

Nesse sentido, leucemias são doenças sanguíneas malignas, ou seja, cânceres inicialmente gerados na medula óssea, trazendo consequências graves ao indivíduo. De acordo com sua origem celular hematopoiética, podem ser subclassificadas em linfóides e mielóides, divididas em crônicas e agudas (ABREU et al., 2021).

Entre elas, há a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), uma doença proliferativa do sistema hematopoiético, caracterizada pela expansão clonal excessiva da células-tronco pluripotentes, responsáveis pela diferenciação da linhagem mieloide, monocítica e megacariocítica e pela anormalidade citogenética conhecida pela comunidade acadêmica como cromossomo Filadélfia (Ph), detectada e em 90% a 95% dos indivíduos com LMC (SOSSELA, ZOPAS e WEBER, 2017; TALPAZ, 2015; MONTENEGRO, 2008).

Os interferons (IFNs) são um grupo de citocinas produzidas por células humanas. Elas possuem uma série de propriedades imunomoduladoras, antiproliferativas e anti-angiogênicas, de modo que atualmente são utilizados como via de tratamento para ela. (GORGULHO, 2015).

Portanto, o presente trabalho busca analisar o papel do INF- α e seu mecanismo de ação no que diz respeito ao estímulo do sistema imunológico no processo de combate à LMC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo fundamentado na metodologia da revisão de literatura integrativa de natureza descritiva, buscando contribuir com discussões pautadas em resultados de pesquisas voltadas a prática clínica, visando a definição de lacunas na área pesquisada e o direcionamento para de pesquisas futuras (MENDES et al., 2019).

O presente estudo, portanto, foi desenvolvido com base em um processo de coleta de dados da literatura acadêmica que se deu através de bases de dados acessíveis por meio da internet e renomados em escala internacional, como o PubMed e PubMed Central, realizado no

município de Juazeiro do Norte-CE, por meio da aplicação das palavras-chave “leucemia mieloide crônica” e “interferon alfa”, bem como sua variação em inglês “chronic myeloid leucemia” e “interferon alfa”, combinados pelo operador booleano AND.

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2019 a 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídos aqueles que foram encontrados duplicados e fora do recorte temporal estabelecido, bem como os publicados apenas no formato de resumo. Ademais, foram excluídos os artigos que, após um processo de leitura do título e do resumo, evidenciarem fuga ao tema proposto.

RESULTADOS

Leucemia Mieloide Crônica

A leucemia mieloide é uma doença clonal do tecido hematopoiético na qual se destaca a reprodução anormal das células progenitoras pertencentes à linhagem mieloide, de modo que há produção insuficiente de células sanguíneas maduras e normais. Tal distúrbio pode ocorrer devido alterações genéticas que acometem ou as células-tronco ou as células progenitoras medulares, somadas a determinados fatores ambientais. A consequência desse somatório é o desequilíbrio no mecanismo, gerando expressividade incomum de proto-oncogenes (ABREU, SOUZA, GOMES, 2021).

A consequência dessa anormalidade é uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34; q11.2), que funde o gene *BCR* no cromossomo 22 ao gene *ABL* no cromossomo 9. Assim, o *oncogene BCR-ABL* codifica uma oncoproteína BCR-ABL p210, que tem atividade de tirosina quinase (TKI) e atua de modo essencial na patogênese da LMC, uma vez estimula a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores de apoptose. Desse modo, o clone leucêmico, gradualmente, passa a substituir o processo de hematopoiese normal (ABREU, SOUZA e GOMES, 2021).

O diagnóstico da LMC geralmente é feito no processo de anamnese, juntamente com o exame físico e resultados laboratoriais, elementos que unidos podem identificar o estágio da doença e seu tratamento mais adequado. Tendo em vista que a maioria dos pacientes não manifestam sintomas, certos exames são indispensáveis para o diagnóstico da LMC, como é o caso do hemograma, aspirado de medula óssea, citogenética, cariótipo e PCR (SAMPAIO et al., 2021).

Clinicamente, a LMC é caracterizada por

leucocitose associada a intenso desvio a esquerda; esplenomegalia, bem como a presença do cromossomo Ph. Ainda que seja por muitos relacionada a um único processo de alteração genética, a progressão clínica não é homogênea, de modo a ser classificada em fase crônica (FC), marcada pela hiperplasia medular e maturação das células mieloides (SAMPAIO et al., 2021). Maior parte dos diagnósticos ocorrem nessa fase, chegando a cerca de 85% e destes, 40% é assintomático (DO LADO, PETRONI, 2017; SAMPAIO et al., 2021).

Após ela, muitos evoluem para a Fase Acelerada (FA), caracterizada pela leucocitose, basofilia, anemia e trombocitopenia. Os mais graves podem sentir dores ósseas, infiltrado cutâneo, linfadenopatia e piora dos sintomas da fase anterior (DO LADO e PETRONI, 2017).

Posteriormente, o paciente pode progredir à Crise Blástica (CB) como instabilidade genômica e, em outras palavras, representa um quadro semelhante ao da LMA. A CB é a fase com maior índice de mortalidade, chegando a 80% das mortes, uma vez que a doença evolui para um estágio de maior malignidade (DO LADO e PETRONI, 2017; GODOY, 2016).

Interferon alfa como método terapêutico

Os principais focos terapêuticos são a resposta molecular profunda estável (DMR) e descontinuação da medicação para remissão sem tratamento (TFR) (HOCHHAUS, BACCARANI, SILVER, 2020). O objetivo do tratamento da LMC é, além da sobrevivência, uma boa qualidade de vida sem tratamento ao longo da vida (HOCHHAUS, BACCARANI, SILVER, 2020).

O IFN α no contexto do tratamento da LMC, por sua vez, é uma proteína constituída por 165 aminoácidos, produzida artificialmente por meio da tecnologia de DNA recombinante, expressa em células de *Escherichia coli* transformadas. Atua exatamente como a substância produzida fisiologicamente pelo sistema imunológico. Sua atuação envolve a redução do crescimento e da divisão das células leucêmicas, sendo um dos tipos mais utilizados no tratamento da LMC (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; FIOCRUZ, 2022).

O IFN α já foi o melhor tratamento para LMC, sendo substituídos pelos inibidores de tirosina quinase (TKI) como a base do tratamento. Ainda assim, existem pessoas que não respondem ao tratamento dos TKI, o que reemergiu o uso do interferon alfa. IFN α geralmente normaliza a leucocitose e a esplenomegalia em grande parte dos pacientes com LMC. Esse processo de regressão é chamado de resposta hematológica e é alcançado em 80 a 90% dos pacientes tratados com IFN α .

(MASUDA, 2004).

Um importante avanço na família dos IFN α foi o desenvolvimento desse composto incorporado ao polietilenoglicol, que resultou no alfapeginterferona ou PEG-IFN), que aumenta a meia-vida do fármaco, permitindo administração com menor frequência. Atualmente existem dois compostos disponíveis no mercado: o PEGASYS, formado pela alfapeginterferona 2a e o PEGINTRON, formado pela alfapeginterferona 2b (BRASIL, 2014).

A resposta ao IFN α é diretamente dependente da fase e duração da doença. De modo geral, essa terapia beneficia de modo mais eficaz os pacientes que se encontram em estágio inicial e fatores prognósticos favoráveis. Paciente com menos de um ano desde o diagnóstico, sem basofilia sanguínea periférica, sem anormalidades citogenéticas adicionais, caucasianos e com idade inferior a 60 anos conquistaram resposta hematológica e citogenética mais efetivas com quando comparados aos pacientes de alto risco. No mesmo sentido, pacientes em FC e CB normalmente não respondem ao IFN α , bem como tende a ter efeitos na LMC-CP tardia (TALPAZ, 2015).

Os efeitos colaterais da terapia incluem febre, calafrios, dor de cabeça, mialgia, mal-estar geral, anorexia, náusea, vômito e diarreia. Tais efeitos geralmente são anulados com o passar da continuação da terapia com o IFN α , podendo ser superados com drogas como antipiréticos. Para que o efeito terapêutico da terapia com IFN α possa ser atingido, é essencial a administrar contínua da dose máxima tolerável de IFN α (MASUDA, 2004).

Nas Diretrizes de Prática Clínica em Oncologia da NCCN, caso necessário tratamento durante a gestação, é preferível iniciar o tratamento com o IFN α ou interferon alfa-2a peguilado, este último podendo ser substituído por outros preparados de interferons. Caso introduzidos anteriormente, podem preservar remissão após a descontinuação do uso dos TKI (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2022).

Como já mencionado, ainda que os TKIs tenham se consolidado, há a possibilidade de determinados pacientes com LMC desenvolverem resistência ao tratamento de primeira linha com imatinib, bem como aos TKIs de segunda geração, como o nilotinib e o dasatinib. Essa resistência se dá devido a mutação BCR-ABL T315I em que somente TKIs de terceira geração como o ponatinib são eficazes. Ainda assim, foram observados casos de resistência também a esses recursos (HEALY, 2021).

Assim, o IFN α , com o passar do tempo, ficou

reservado somente para situações específicas, como no caso de pacientes não responsivos ou resistentes aos inibidores da tirosina quinase ou com recaída após TCH. O IFN α tem ação imunomoduladora em células tumorais, induzindo resposta hematológica em grande parte dos pacientes (CHAUFFAILLE, 2009).

CONCLUSÕES

De acordo com o observado, é possível concluir que o IFN α é, além de, seguro, eficaz para pacientes gestantes ou que pretendem gestar, assim como para pacientes intolerantes a outras opções terapêuticas. Importante mencionar que o PEG IFN α também é uma opção para aqueles que já oferecem certa resistência ao IFN α convencional.

Ademais, induz efetivamente a apoptose de

células leucêmicas, assim amplia a atividade de maturação e interação no microambiente medular. Outro ponto importante diz respeito ao fato de que o IFN α é uma relevante opção para pacientes que têm histórico de terapia prévia com outros medicamentos, aumentando sua resposta molecular, probabilidade de remissão e, conseqüentemente, o aumento da sobrevida.

Por outro lado, sua atividade pode não ser eficaz em estágios avançados. Do mesmo modo, sua toxicidade dose dependente também é um ponto negativo, sendo motivo de descontinuação em muitos pacientes. IFN α é uma importante opção terapêutica para diversos grupos de pacientes com LMC. Contudo, a clínica do paciente deve ser analisada para que o critério de risco x benefício seja estabelecido e a terapia seja aplicada somente em casos em que sua atividade tenha eficácia.

REFERÊNCIAS

TALPAZ, M.; MERCER, J.; HEHLMANN, R. The interferon-alpha revival in CML. *Annals of hematology*, v. 94, n. 2, p. 195-207, 2015. DOI: 10.1007/s00277-015-2326-y.

ABREU, G. M. et al. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, v.7, n.8, p. 80666-8068, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>

ABREU, G. A.; SOUZA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 80666-80681, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>

AMERICAN CANCER SOCIETY. Interferon Therapy for Chronic Myeloid Leukemia, 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/treating/interferon-therapy.html> Acesso em: 06 Set. 2022.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências. *Clínica Médica Ou Diagnóstico Tratamento*, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 62-65, 2009.

GODOY, F. S. de P. Crise blástica na leucemia mielóide crônica. Universidade Federal do Paraná, 2016. 17f. (2016) Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, 2016.

SAMPAIO, M. M., et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 12, n.2, p. 69-94, 2021. DOI: 10.5306/wjco.v12.i2.69.

SOUSA, C. S.; PEREIRA, J. S. M. MOURA, G. E. de D. Citogenética e biologia molecular no curso clínico e diagnóstico da leucemia mieloide crônica. 19f (2022). Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Anhembi Morumbi, 2022.

SOSSELA, F. R.; ZOPPAS, B. C. A.; WEBER, L. P. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. *RBAC*, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017. DOI: 10.21877/2448-3877.201700543

TALPAZ M. et al. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. *Leukemia*, v. 27, n. 4, p. 803-12, 2017. DOI: 10.1038/leu.2012.313

MASUDA, M. Interferon Therapy for Leukemia. *JMAJ*, v. 47, n. 1, p. 13-17, 2004.

MENDES, K. D. S. et al., Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 28, 2019.

MONTENEGRO, V. da S. DOS SANTOS, V. M. V. O.; VEITH, M. Análise citogenética na leucemia mielóide crônica. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 10, n. 3, p. 5-5, 2008.

DO LAGO, C. PETRONI, T. F. Fisiopatologia e diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica. *Revista Saúde UniToledo*, v. 01, n. 01, p. 121-133, 2017.