

Imunoterapia à base de células CAR-T no tratamento da leucemia: a abordagem terapêutica do futuro?

Matheus Carneiro Quintão Vidigal¹; 0009-0002-4843-7458

Eduardo Corrêa Gevisiez¹; 0009-0007-3816-0877

João Pedro Adamski Grassi¹; 0009-0002-6582-2083

João Vítor Siqueira Jardim¹; 0009-0006-3329-4991

Mariana Amorim de Camargo Rezende¹; 0009-0007-9315-0153

Maíra Tavares de Faria Cassab¹; 0000-0003-3013-0749

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
Matheusvidigal1107@gmail.com

Resumo: A leucemia é uma importante condição oncológica no contexto da prática médica, tendo em vista suas manifestações fisiopatológicas e sua alta prevalência em pacientes jovens. Apesar de existirem diversas opções de tratamento preconizadas para essa doença, novas terapias continuam a surgir, visando aumentar a sobrevida dos pacientes e melhorar a qualidade de vida das pessoas em tratamento para leucemia. Dentre essas terapias emergentes, destaca-se a terapia à base de células CAR-T, que consiste na modificação genética dos linfócitos T do paciente para que essas células expressem receptores específicos capazes de identificar e destruir células tumorais. Esse método inovador pretende superar a resistência aos tratamentos convencionais e oferece uma alternativa promissora para casos de leucemia resistente. Doravante, o presente trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão de artigos da literatura médica, os mecanismos de ação, a eficácia e a situação da terapia à base de células CAR-T no Brasil. Desta pesquisa, depreende-se que, apesar dos vieses, o tratamento com células CAR-T é uma forma de terapia revolucionária e com amplo espectro para evolução no tratamento da leucemia, sendo necessário novas pesquisas para melhorar a segurança, reduzir os custos e ampliar o acesso a essa abordagem terapêutica inovadora.

Palavras-chave: Leucemia. Terapias. CAR-T. Eficácia. Segurança.

INTRODUÇÃO

A Leucemia é um tipo de câncer responsável por uma proliferação anormal de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea, sucedendo na produção desenfreada de células sanguíneas imaturas (BRASIL, 2023). As leucemias podem ser classificadas como Leucemia Mieloide Aguda (LMA) ou Crônica (LMC), com base no tempo de progressão, e Leucemia Linfóide Aguda (LLA) ou Crônica (LLC), conforme a linhagem celular afetada (Gbenjo; McCrary; Wilson, 2023; Xiao et al., 2024).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, o câncer alcançou a primeira causa de mortes entre a faixa etária de 1 a 19 anos, sendo contabilizados, no ano de 2019, cerca de 2.554 mortes para este recorte, o que representa 8% do total de óbitos. Deste contingente, a leucemia corresponde a uma porcentagem entre 25% a 35% dos casos totais (BRASIL, 2023). Conforme o Global Burden Disease (GBD), apenas em 2019 foram contabilizados ao longo do mundo cerca de 644.000 novos casos de leucemia, além de mais de 334.000 óbitos ocasionados por essa doença (Sharma; Jani, 2022).

Além das terapias convencionais, como quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas, alguns tratamentos inovadores destacam-se no cenário da leucemia, dentre eles a imunoterapia à base de células CAR-T, utilizada principalmente em alguns casos de leucemia linfoblástica aguda de células B. Essa terapia consiste na modificação genética de linfócitos T retirados do próprio paciente, a fim de expressarem um receptor de antígeno quimérico (CAR) inerente a um antígeno tumoral. Após a alteração, estas células são reintroduzidas no paciente com o intuito de reconhecer e destruir células cancerígenas. (Oh et al., 2024).

Destarte, este estudo visa a exploração da imunoterapia à base de células CAR-T no tratamento da leucemia, especialmente em sua forma linfoblástica aguda de células B. Ademais, pretende-se identificar o contexto dessa terapia

no Brasil e pontuar possíveis desafios para a implantação deste tratamento, como toxicidade à saúde humana.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa e exploratória realizada no período de agosto a setembro de 2024 por meio de pesquisas nas bases de dados: SciELO, PubMed e UpToDate. Foram utilizados os descritores: “Leucemia”, “Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T” e “Terapia CAR com Células T”. Dessa busca foram encontrados 134 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Dessa forma, foi realizada uma revisão narrativa baseada em estudos atualizados sobre a imunoterapia a base de células CAR-T no tratamento da leucemia. Atrelado a isso, os artigos foram selecionados a partir de critérios específicos visando atender as propostas do estudo. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2020 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além de estudos do tipo revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e em outros idiomas, dos quais não citados acima e monografias. Deste modo, após os critérios de seleção restaram 12 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento inicial da leucemia começa, geralmente, com a discussão entre médico/paciente a respeito de como serão conduzidas as tomadas de decisão sobre a doença. Isso porque, para pacientes com idades avançadas e comorbidades significativas, o alívio dos sintomas e prolongamento da vida podem ser mais importantes do que controlar e curar a doença a longo prazo (Kolitz, 2024).

Em pacientes mais jovens e com poucas ou nenhuma comorbidade, o método mais utilizado é a quimioterapia de indução de remissão intensiva, que consiste na administração de medicamentos como a Citarabina e a Antraciclina. Vale ressaltar que, após a remissão completa da leucemia, se faz necessário

uma terapia pós-remissão, com o intuito de eliminar doenças residuais, controlar a doença a longo prazo e por fim, curá-la (Griffiths et al., 2020). Já em pacientes de idade mais avançada e com maiores comorbidades, o tratamento consiste em terapia de baixa intensidade, tendo em vista que esses pacientes não suportam a quimioterapia de indução. Esse tratamento pode prolongar a vida do paciente e amenizar os sintomas, contudo, é improvável que seja capaz de controlar a doença a longo prazo (Kolitz, 2024).

O transplante de medula óssea deve ser considerado em casos de resistência ao tratamento quimioterápico. Esse procedimento pode ser dividido em alogênico e autólogo. O primeiro caso é o mais utilizado e baseia-se na obtenção de células-tronco saudáveis mediante um doador compatível. O segundo grupo utiliza células do próprio paciente, antes de tratamentos intensivos. Porém, esse modo é menos utilizado devido a chances de coleta de células cancerosas. (Dholaria, 2021)

Terapias Emergentes

As terapias emergentes são impulsionadas pela necessidade de melhoria dos tratamentos convencionais. Essas terapias atuam principalmente em pacientes onde a doença é refratária ou naqueles que não são aptos à quimioterapia intensiva, oferecendo caminhos eficazes e pouco tóxicos para tratar a leucemia (Daver et al., 2020).

CAR-T Cells

A terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR T-Cell therapy) pode ser definida como uma forma de imunoterapia que modifica a genética de linfócitos T alógenos para expressar receptores específicos que serão capazes de reconhecer e atacar células cancerígenas (Abrantes et al., 2022).

A terapia é realizada através da transdução do transgene CAR, receptor de antígeno quimérico, que é uma proteína de fusão projetada que reúne a especificidade de reconhecimento de antígenos específicos com as funções

citotóxicas e de memória de uma célula T. Este transgene possibilita que as células T expressem receptores específicos capazes de reconhecer antígenos presentes nas células tumorais (Oh et al., 2024).

Esse processo consiste na coleta de linfócitos T do paciente que são modificados geneticamente em laboratório para expressar o receptor CAR juntamente com uma expansão dessas células modificadas e então uma reintrodução dessas células ao paciente. Dentro do corpo essas células T modificadas têm a capacidade de identificar e destruir as células tumorais que expressam o antígeno alvo (Abrantes et al., 2022).

Atualmente, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova o uso de produtos CAR T, como, por exemplo, o Kymriah (Tisagenlecleucel) empregado no tratamento da leucemia linfóide aguda (LLA). Estes tratamentos necessitam de realização em centros que possuem a infraestrutura necessária para coletar, modificar geneticamente, expandir e infundir as células T, apresentando também a capacidade de gerenciamento das possíveis complicações do tratamento (BRASIL, 2022). Portanto, este modelo de terapia está disponível no Brasil, mas sua aplicação é limitada aos grandes centros especializados, enfrentando desafios com relação ao custo e infraestrutura necessária para o manejo de forma adequada (Sachetti, 2024). Além disso, a falta de critérios específicos na precificação dessas terapias dificulta o SUS em reembolsar essas terapias, diminuindo a sua aplicação no território brasileiro devido ao alto custo. Dessa forma, se faz necessário uma melhor comunicação entre o setor público e a indústria, a fim de promover melhorias taxativas e nos preços, para que terapias avançadas se tornem mais equitativas e universalizadas à população brasileira (Sachetti, 2024).

A terapia com células T modificadas com o receptor de antígeno quimérico (CAR T-Cell) pode gerar efeitos adversos, alguns dos quais podem ser graves e até potencialmente fatais. Dentre os principais estão incluídos a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), síndrome de neurotoxicidade associada a células

efetoras imunes (ICANS), eventos cardiovasculares e pulmonares, citopenias prolongadas e infecções (Thompson et al., 2022).

CONCLUSÕES

O tratamento da leucemia com a terapia de células CAR-T é considerado uma revolucionária forma de combater este tipo de neoplasia, representando umas das mais promissoras inovações em medicina personalizada. A abordagem com terapia de células CAR-T oferece uma abordagem efetiva para tipos específicos de leucemia que apresentam resistência com o tratamento convencional. Resultados clínicos apontam um grande potencial de indução da remissão em pacientes com leucemia em estágios avançados. Entretanto, a toxicidade associada ao tratamento, o alto custo e a dificuldade no acesso ainda são fatores impeditivos de um emprego amplo deste tipo de terapia no Brasil. Novas pesquisas acerca do tema se mostram necessárias para consolidar esta terapia no combate da leucemia, com o intuito de otimizar a segurança em relação aos efeitos adversos, redução de custos e ampliação do acesso.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, R. et al. CAR-Ts: new perspectives in cancer therapy. **FEBS Letters**, v. 596, n. 4, p. 403–416, 2022.

BRASIL. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 30 ago. 2024.

DAVER, N. et al. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. **Blood Cancer Journal**, v. 10, n. 10, p. 107, 30 out. 2020.

DHOLARIA, B. et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 27, n. 1, p. 6–20, jan. 2021.

KOLITZ, J. Acute myeloid leukemia in adults: Overview. 20 ago. 2024. **UpToDate**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-in-adults-overview?search=leucemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 28 ago. 2024.

GBENJO, J. T. C.; MCCRARY, G. L. M.; WILSON, S. E. Leukemia: What Primary Care Physicians Need to Know. **American Family Physician**, v. 107, n. 4, p. 397–405, abr. 2023.

GRIFFITHS, E. A. et al. Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. **Leukemia Research**, v. 91, p. 106339, abr. 2020.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Leucemias (taxas ajustadas)**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas/leucemias>. Acesso em: 28 ago. 2024.

OH, B. L. Z. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 109, n. 6, p. 1677–1688, 10 maio 2024.

SACHETTI, C. G. et al. Challenges and opportunities for access to Advanced Therapy Medicinal Products in Brazil. **Cytotherapy**, v. 26, n. 8, p. 939–947, 29 mar. 2024.

SHARMA, R.; JANI, C. Mapping incidence and mortality of leukemia and its subtypes in 21 world regions in last three decades and projections to 2030. **Annals of Hematology**, v. 101, n. 7, p. 1523–1534, jul. 2022.

XIAO, W. et al. A practical approach on the classifications of myeloid neoplasms and acute leukemia: WHO and ICC. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 17, n. 1, p. 56, 29 jul. 2024.