

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

**REVISÃO DE LITERATURA: IMUNOTERAPIAS COM CÉLULAS
T-CAR (“CAR T CELLS”)**

MARCILENE SILVA DE ARAÚJO MILANO

**BAURU
2022**

MARCILENE SILVA DE ARAÚJO MILANO

**REVISÃO DE LITERATURA: IMUNOTERAPIAS COM CÉLULAS
T-CAR (“CAR T CELLS”)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina Centro Universitário Sagrado Coração - Unisagrado.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva

**BAURU
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

M637r	<p>Milano, Marcilene Silva de Araújo</p> <p>Revisão de Literatura Imunoterapias com Celulas T-CAR ("CAR T CELLS") / Marcilene Silva de Araújo Milano. -- 2022. 29f. : il.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Células CAR-T. 2. Imunoterapia. 3. Receptor de antígeno quimérico. I. Silva, Guilherme Ferreira da. II. Título.</p>
-------	--

MARCILENE SILVA DE ARAÚJO MILANO

**REVISÃO DE LITERATURA: IMUNOTERAPIAS COM CÉLULAS
T-CAR (“CAR T CELLS”)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Biomedicina Centro
Universitário Sagrado Coração - Unisagrado.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Ferreira da
Silva

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva

Centro Universitário Sagrado Coração

Profa Daniela Barbosa Nicolielo

Centro Universitário Sagrado Coração

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre está ao meu lado, abençoando-me, orientando-me e capacitando-me. Dedico esse Trabalho de Conclusão de Curso - TCC primeiramente a Ti Senhor, toda a Honra e toda a Glória. Gratidão DEUS, sem Ti nada na minha vida faz sentido.

Agradeço à minha filha Fernanda Silva Laurindo e ao meu esposo Gustavo Tertuliano dos Santos, sempre apoiando-me, auxiliando me, animando me, durante todo o período da minha graduação. Cada gesto de amor, cada palavra de ânimo, cada tempo disponível cada carinho, cada abraço apertado, cada expressão de cuidado e paciência, fizeram toda a diferença nessa jornada.

Agradeço também a duas amigas especiais: Isabela C. O. Souza e Gabriela Souza, foram como anjos em minha vida, não tenho palavras para agradecer, não foi fácil, mas elas fizeram minha vida ser muito mais leve no quarto ano de Biomedicina.

Agradeço em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva, por toda a paciência e compreensão durante o período de elaboração desse trabalho, sua segurança ao me dirigir com palavras me transmitia paz, mesmo eu desesperada diante a tantas normas para seguir. Por fim, agradeço novamente a DEUS, por aproximar me de pessoas tão abençoadas, humildes e especiais.

“Nunca foi sorte, sempre foi D.E.U.S, o tempo todo, do meu lado, guiando minha vida, nos caminhos certos das minhas conquistas.”
(LOURDES, 1999, p. 3).

RESUMO

O paciente por muito tempo, quando diagnosticado com um câncer, o único tratamento que recebia eram cirurgias, radioterapias e quimioterapias. Ao longo dos anos, foram surgindo estudos e com eles um novo tipo de tratamento eficaz e com mínimos efeitos colaterais possíveis. Neste contexto, a imunoterapia chegou trazendo esperança para todos que sofrem com essa patologia. Nosso corpo possui várias células de defesa contra patógenos e a principal delas são os linfócitos T responsáveis por combater os invasores mais agressivos. Com o avanço dos estudos e novas tecnologias laboratoriais, principalmente biologia molecular, o tratamento contra tumores teve um avanço muito grande em se tratando da imunoterapia, por meio de linfócito T do paciente com o receptor de antígeno quimérico (CAR). A presente revisão de literatura teve como objetivo discutir sobre o desenvolvimento dessa imunoterapia bem como suas vantagens, desvantagens e efeitos colaterais que o paciente possa sofrer durante o tratamento. Conclui-se que essa nova tecnologia através da imunoterapia em conjunto com Células Car T, está se tornando uma esperança a todos os pacientes que tem ou venham ter algum tipo de tumores malignos. Mesmo não estando amplamente esclarecida, este tipo de terapia possui um alto potencial de no futuro se tornar uma imunoterapia convencional.

Palavras-chave: células CAR-T, imunoterapia, receptor de antígeno quimérico.

ABSTRACT

The patient for a long time, when diagnosed with cancer, the only treatment he received were surgeries, radiotherapies and chemotherapies. Over the years, studies have emerged and with them a new type of effective treatment with minimal possible side effects. In this context, immunotherapy arrived bringing hope to all who suffer from this pathology. Our body has several defense cells against pathogens and the main one are the T lymphocytes responsible for fighting the most aggressive invaders. With the advancement of studies and new laboratory technologies, mainly molecular biology, the treatment against tumors had a great advance in terms of immunotherapy, through T lymphocytes of the patient with the chimeric antigen receptor (CAR). This literature review aimed to discuss the development of this immunotherapy as well as its advantages, disadvantages and side effects that the patient may suffer during treatment. It is concluded that this new technology through immunotherapy together with Car T Cells, is becoming a hope for all patients who have or will have some type of malignant tumors. Even though it is not widely understood, this type of therapy has a high potential to become a conventional immunotherapy in the future.

Keywords: CAR-T cells, immunotherapy, chimeric antigen receptor

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL	Leucemia Linfoblástica Aguda
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATT	Antígeno Associado ao Tumor
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAR	Receptor de Antígeno Químico
CAR-T	Kymriah tisagenlecleucel
CAR-T CELLS	Celulas Kymriah Tisagenlecleucel
CRS	Síndrome de Liberação de Citocinas
CT	Células T Citotóxicas
CTL	Linfócito T Citotóxico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FDA	Food and Drug Administration
ITAM	Imunorreceptor baseado em Tirosina
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
NFKB	Fator Nuclear Kappa B
NK	Natural Killer
PSMA	Antígenos de membrana específica da próstata
RAIO X	Radiografia
scFv	Fragmento variável de cadeia simples
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TCR	Receptor de Superfície de Células
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO GERAL	13
2.1	OBJETIVO ESPECÍFICO	13
3	MATERIAL E MÉTODOS	14
4	DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1	COMO O CÂNCER COMEÇA	14
4.2	IMUNOPATOGÊNESE DO CÂNCER	15
4.3	DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS CAR-T	15
4.4	GERAÇÕES DAS CÉLULAS CAR-T	17
4.5	TERAPIAS APROVADAS PELA FDA	19
4.6	APROVAÇÃO DA ANVISA NO BRASIL.....	19
4.7	UTILIZAÇÃO DAS CAR-T PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIAS (EFICIÊNCIA, EFEITO COLATERAL, VANTAGEM SOBRE AS TERAPIAS CONVENCIONAIS).....	20
5	EFEITOS COLATERAIS	21
6	CONCLUSÃO.....	22
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Por muitos anos, o único tratamento que pacientes diagnosticados com câncer poderiam realizar eram as cirurgias, radioterapias e quimioterapias (ANDRADE *et al*, 2013).

Com o passar dos anos foram surgindo drogas, com intuito de atacar as células cancerígenas e junto, veio a imunoterapia, um tipo de tratamento contra o câncer que visa combater o avanço da doença pela ativação do próprio sistema imunológico do paciente (MARTHO, *et al*, 2017).

Nosso sistema imunológico possui várias células de defesa com múltiplas funções, sendo as células T uma das principais. Assim, pode ser usada como a principal célula no tratamento da imunoterapia para combater o câncer. Essa terapia, ainda em estudo, é indicada apenas, quando o tratamento não surte o efeito desejado e o câncer adquire grande evolução, limitando as atividades cotidianas do paciente e colocando em risco sua vida. Esse tipo de tratamento, visa combater o avanço da doença pela ativação do próprio sistema imunológico do paciente. A hipótese é que, com o uso de medicamentos, o organismo do paciente elimine a doença de forma mais eficiente e com menos toxicidade (NIH, 2018), (ONCOGUIA, 2018) (OLIVEIRA, 2016, MARTHO; *et al* 2017, BURGALETA; *et al* 2022).

O tratamento baseia-se em um receptor de Antígeno Químerico (CAR) e seu linfócito modificado recebe o nome de CAR- T (NIH, 2018). Aprovado em agosto de 2017, pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, a primeira terapia CAR-T foi chamada *Kymriah* (tisagenlecleucel), para tratamento inicial de crianças e adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Mais tarde, outro tratamento foi aprovado, chamado *Yescarta* (axicabtagene ciloleucel). As principais indicações estão relacionada à pacientes com leucemia linfocítica aguda de células B refratária e linfoma não Hodgkin (NIH, 2018; G1 2022). Esse tratamento revolucionário também chegou ao Brasil o qual apresentou ótimos resultados por meio da imunoterapia com as células CAR –T (MANCINI, 2019).

A patologia LLA ocorre devido à produção descontrolada de blastos (originalmente linfóides), produção normal de glóbulos vermelhos e brancos e bloqueio de plaquetas. O desenvolvimento dessa leucemia ocorre nos linfócitos blásticos e é encontrado em diferentes estágios de seu desenvolvimento. Pode se manifestar como sinais e sintomas de fadiga, falta de ar, infecção, sangramento e febre. Em alguns casos pode causar vômitos, linfonodos

inflamados e dores de cabeça, sugerindo uma conexão com o sistema nervoso (HAMERSCHLAK, 2008).

O linfoma não-Hodgkin (LNH) também é causado pelo crescimento descontrolado de células, neste caso inicia-se nos linfócitos, que são células que participam ativamente do sistema imunológico de um indivíduo (ANDRADE, *et al*, 2013; ONCOGUIA, 2021). LNH é um termo usado para se referir a vários tipos de linfoma que possuem características semelhantes e, geralmente, afetam mais os adultos. Esse tipo de linfoma pode começar em qualquer região onde haja tecido linfocitário, como linfonodos, timo, baço, amígdalas, medula óssea e trato digestivo. Portanto, o tipo de tratamento depende do tipo de linfoma, identificando, conseqüentemente, o tipo de linfócito (B ou T) afetado e a maturidade da células (BALDISSERA, *et al.*, 2010).

Em resposta aos avanços da tecnologia laboratorial, bem como às pesquisas que vêm sendo realizada, a terapia Car-T trouxe algumas inovações e esperança aos pacientes com câncer. Com essa nova estratégia de usar as próprias células de um indivíduo, manipulá-las em laboratório e devolvê-las ao paciente é revolucionária e, na maioria dos casos, uma maneira eficaz de aliviar a doença. Portanto, torna se oportuno um estudo que analise o desenvolvimento desta terapia, bem como, sua eficácia no tratamento de tumores e o efeito em comparação com a terapia convencional (BALDISSERA, *et al.*, 2010).

2 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo, por meio de uma revisão de literatura, discutir os aspectos relacionados ao tratamento de neoplasias hematológicas, utilizando terapias com células T-Car (“Car T Cells”), receptor de antígenos quimérico (CAR T).

2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Descrever Células T-CAR como um tratamento para malignidades hematológicas;
- Identificar as vantagens e desvantagens associadas ao uso de células T-CAR no tratamento de neoplasias hematológicas;
- Detalhar a utilidade das células T-CAR no tratamento de neoplasias hematológicas mielóide e linfóide.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura de forma exploratória utilizando referências bibliográficas informativas sobre fatores relacionados as imunoterapias com células T- CAR (“CAR T CELLS”).

A pesquisa foi realizada por meio de livros, artigos científicos e estudo de casos publicados utilizando as bases de dados Medline, Biblioteca Cochrane, Embase, Pubmed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, em relação a terapia com células CAR-T, priorizando o avanço na imuno-oncologia, adotando o período de busca de 2008 até 2022. Foram utilizadas também fontes documentais paralelas, mais precisamente na Internet onde o fluxo de informações a respeito é constantemente revisado, atualizado e discutido pelos profissionais da área, além de oferecer artigos e resenhas que geralmente não são encontrados nas fontes bibliográficas usuais, mais oferecem pontos de vista interessantes relacionados a este tema.

Para as buscas foram consideradas as palavras chaves por meio de termos como células CAR-T, imunoterapia, receptor de antígeno quimérico, nas línguas português e inglês.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Como o câncer começa

O câncer pode aparecer quando uma célula perde suas características gradativamente e se multiplica de forma descontrolada, em muitas vezes causando uma metástase.

O corpo humano possui um grande número de células que, em condições normais, se formam e se multiplicam através de uma divisão celular, onde, novas células se formam na medida que, o corpo vai necessitando de outras. Quando ficam velhas, morrem e são substituídas por outras células novas (ONCOGUIA, 2017).

Muitas vezes, essas células não seguem seu curso normal, ou seja, se danificam e formam múltiplos tumores, alguns malignos e outros benignos. Estes tumores cancerosos podem se espalhar para outros tecidos ou outras partes do corpo (metástase), sendo denominados de tumores malignos (ONCOGUIA, 2017).

Já os tumores benignos não se espalham para tecidos e, quando removidos, não costumam reaparecer. No entanto, são tumores grandes que, dependendo do local que está alojado, podem causar sintomas graves ou risco de vida, como por exemplo os tumores cerebrais (ONCOGUIA, 2017).

O termo câncer é muito complexo porque se trata de um conjunto de mais de 200 doenças diferentes, por isso não existe uma única prevenção ou um único tratamento que elimine todas as células cancerosas. Por muitos anos, o único tratamento disponível foi impedir a multiplicação da célula atacando a fonte do problema. A desvantagem de uma doença com tanta variedade é que não existe uma única prevenção ou um único tratamento que ajuda a tratar todas as células cancerígenas, e por muitos anos, o foco do tratamento disponível foi atacar a fonte do problema, impedir a multiplicação das células, já que é essa multiplicação descontrolada, a característica básica de uma célula cancerosa (ONCOGUIA, 2017; Updated: May 5, 2021).

4.2 Imunopatogênese do Câncer

Nosso sistema imunológico ao encontrar alguma célula alterada, inicia, imediatamente, seu papel de rejeição, através da produção de anticorpos, com intuito de destruí-las (GHAFFAR, 2016). Segundo Kenneth (2010), a eliminação ocorre através das células dendríticas que fagocitam essas células alteradas. Assim, ativam as células T CD8+ para produzir eliminação pela ação das células dendríticas que tem a função de englobar essa célula danificada e ativam as células T CD8+ para realizar a ação de toxicidade por meio de antígenos na superfície. Entretanto, caso o paciente for imunosuprimido, algumas destas células podem ser imunes dessa destruição, ocasionando sua metástase. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

4.3 Desenvolvimento das células CAR-T

A imunoterapia com células T específicas para neoplasias, só tem eficácia devido a resposta do sistema imunológico do paciente. As células Natural Killer (NK) em conjunto com as células T Citotóxicas (CT ou TCD8+) são as principais responsáveis pela evolução do tratamento. Através do seu receptor de superfície de células T (TCR) reconhecem e destroem

células com neoplasias que contêm peptídeos derivados de antígenos associados ao tumor (ATT) que estão ligados o MHC I (HALLE, et al. 2016).

As células TCD4+, também tem importante função frente ao tratamento das neoplasias, colaborando junto com outras células, inclusive com as próprias CTL's Linfócito T Citotóxico. (ZHU; YAMANE; PAUL, 2010). Porém, não basta somente o sistema imunológico possuir diversas células capazes de desenvolver uma resposta específica contra células cancerígenas, pois existem outras espécies de tumores que conseguem diminuir a imunogenicidade dos peptídeos representados via MHC I (GOLDBERG; RIZZO, 2015). Por esse motivo que surgiram as células CAR -T. Nesse método de Imunoterapia CAR- T, são usados linfócitos T, basicamente coletados do sangue do próprio paciente. Essas células específicas T CD8+, tratadas em laboratório, separadas e modificadas geneticamente, com a ajuda de um vírus chamado Lentivirus, são capazes de reconhecer antígenos de superfície tumoral, e usados como vetores. Sua função é liberar o genes denominado CAR (receptor de antígeno quimérico) e o linfócito modificado cujo nome é CAR - T. REF

Essa nova terapia provou que o sistema imune pode ser usado como um tratamento muito eficaz contra o câncer (NIH, 2018, ONCOGUIA, 2018). No ano de 2017, ainda estava em estudo em relação a sua toxicidade em células não alvo (LIM; JUNE, 2017). Porém, em 2022, estudos já demonstraram sua eficácia e, recentemente, este tipo de tratamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (G1, 2022; REIS, [s.d.]).

Esta imunoterapia Car-T foi desenvolvida para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) do tipo B, e as células modificadas expressam receptores CAR que reconhecem especificamente o CD 19, o principal agrupamento de diferenciação da linhagem linfóide B. O sítio desta molécula transmite o sinal de ativação do ataque citolítico, que atinge apenas a célula-alvo e facilita sua eliminação, com baixa toxicidade (MARTHO, et al 2017).

Em agosto de 2017, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou a primeira terapia CAR-T, chamada Kymriah (tisagenlecleucel), com início em crianças e adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Mais tarde, outro tratamento foi aprovado, chamado Yescarta (axicabtagene ciloleucel), que é um tratamento mais avançado. As principais indicações estão relacionadas com leucemia linfocítica aguda de células B refratária e linfoma não Hodgkin (NIH, 2018b; G1 2022).

Essa patologia ALL ocorre devido à produção descontrolada de blastos (originalmente linfóides), produção normal de glóbulos vermelhos e brancos e bloqueio de plaquetas. O desenvolvimento dessa leucemia ocorre nos linfócitos blásticos e é encontrado em diferentes estágios de seu desenvolvimento. Pode se manifestar como sinais e sintomas de fadiga, falta de ar, infecção, sangramento e febre. Em alguns casos, pode causar vômitos, linfonodos inflamados e dores de cabeça, sugerindo uma conexão com o sistema nervoso (HAMERSCHLAK, 2008).

O linfoma não-Hodgkin (LNH) também é causado pelo crescimento descontrolado de células, neste caso inicia-se nos linfócitos, que são células que participam ativamente do sistema imunológico de um indivíduo (ONCOGUIA 2021). Linfomas Não-Hodgkin (LNH) são vários tipos de linfomas que possuem características semelhantes e normalmente afetam mais adultos. Iniciam-se em qualquer área na qual haja tecido linfocitário, como timo, amídalas, trato digestivo, baço, medula óssea. Porém, o tipo de tratamento para cada um, depende do tipo de linfoma manifestado, se é do tipo B ou T, e é fundamental saber o quão madura é essa célula quando se torna cancerosa (BALDISSERA, et al., 2010).

Alguns estudos estão sendo realizados para casos de mieloma, sendo que, os pacientes selecionados são aqueles, principalmente, com linfomas e/ou leucemias com casos que já passaram por várias etapas do tratamento e que não existe mais possibilidade de cura. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019). No entanto, por ser um tratamento recentemente proposto, há necessidade de mais pesquisas para a definição de um protocolo específico. Para avançar no conhecimento dessa nova terapia, estão sendo feitas pesquisas clínicas de comparação de Car T Cell com outras opções terapêuticas, em linfoma resativados que precisam de um transplante autólogo (BALDISSERA, et al., 2010).

4.4 Gerações das células CAR-T

As células T tem a função de reconhecer e erradicar células através da detecção de antígenos específicos para TCR, através de pequenos aminoácidos presentes no complexo de histocompatibilidade (MHC). Ao detectar o patógeno, há uma ligação entre a TCR e a MHC que inicia uma cascata de sinalização dentro das células, causando uma fosforilação da ativação do imunorreceptor baseado em tirosina (ITAM) dentro de proteínas acessórias, com

isso, ocorre a ativação das células T seguida da morte da célula alvo (ABATE-DAGA, DAVILA, 2016).

A eficácia da terapia com as primeiras gerações CAR-T se baseou em ensaios clínicos, que obtiveram resultados variáveis em relação a sua eficácia em seus testes. A primeira geração das células T foi a junção de 3 elementos que consiste em um fragmento variável de cadeia simples (scFv), um domínio transmembrânico e uma unidade de sinalização intracelular como a cadeia CD3 zeta. Com a finalidade de reconhecer o epítipo neoplásico e a ativação das células T sem depender das principais moléculas do complexo de histocompatibilidade, houve então a combinação do fragmento de um anticorpo monoclonal com um domínio de sinalização. (MHC) (WILKINS et al., 2017).

Com os avanços dos estudos, houve o aprimoramento da primeira geração da célula CAR – T. Essa segunda geração teve a integração de uma molécula coestimulatória necessária para transdução de sinal, o receptor CD28, que tem a capacidade de agir como uma segunda ativação, conseqüentemente, proliferando as células T. Assim, ocorre uma maior persistência comparada com a cadeia zeta isolada e aumento na expressão de citocinas. Essa geração também teve como base para sua eficácia alguns ensaios clínicos com resultados significativos, quando se utiliza células CAR para antígenos de membrana específicas da próstata (PSMA) em células de carcinomas prostáticos. Houve também estudos realizados em camundongos para estudar a LLA humana que, ao utilizar um receptor contra um antígeno de células B, CD19, perceberam uma maior persistência das células T. De acordo com as respostas dos ensaios clínicos, observou-se um avanço em relação a geração anterior (MAUDE et al., 2016).

Essa terceira geração da CAR é a mais recente e para potencializar sua eficácia, foi adicionado mais uma molécula co-estimulatória. Essa combinação da CD3 zeta, CD28 e a adição da CD134 mostrou resultados incríveis, ou seja, além do aumento da atividade do fator nuclear Kappa B (NFkB) que é um fator de transcrição no controle da expressão de genes ligados a resposta inflamatória, houve também o aumento da secreção da IL-2 em conjunto com a proliferação. Assim, nessa terceira geração de CAR foi incluído um fragmento de cadeia simples (scFv), uma cadeia CD3 zeta e mais dois domínios coestimulatórios como CD28 e CD134 que até o momento estão apresentando resultados muito promissores (WILKINS et al., 2017)

4.5 Terapias aprovadas pela FDA

A primeira imunoterapia gênica de células CAR-T no tratamento oncológico foi aprovada em 2017 pela FDA com o Tisagenlecleucel (Kymriah). (“FDA Approves Second CAR T-Cell Therapy”, 2017; G1, 2022). Os resultados obtidos dos pacientes foram basicamente tentativas clínicas, que resultaram em 83% como remissão completa, ou a remissão completa com recuperação (incompleta nos exames laboratoriais). Poucos meses depois, houve a aprovação da segunda terapia, o Yescarta, a qual foi estudada principalmente para pacientes com linfomas refratários e pacientes com alguns subtipos de Linfoma não-Hodgkin. Essa terapia é usada pelo menos após duas terapias sistêmicas, e também teve como base as tentativas clínicas e seus resultados efetivos (RACHANA, 2018). Segundo Scott Gottlieb, do FDA, “entramos em uma nova fronteira na inovação médica com a capacidade de reprogramar as células do próprio paciente para atacar um câncer mortal”. “Novas tecnologias, como as terapias genéticas e celulares, possibilitam transformar a medicina e criar um ponto de inflexão na nossa capacidade de tratar e até mesmo curar muitas doenças intratáveis” (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

4.6 Aprovação da ANVISA no Brasil

Esse tratamento revolucionário também chegou ao Brasil e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, recentemente, a primeira terapia gênica CAR-T Cell para tratamento de câncer no dia 23/02/2022, chamada de Kymriah (tisagenlecleucel), com início em crianças e adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) (NIH, 2018b; G1, 2022).

Há duas formas de CAR-T Cell disponíveis no país, o CAR-T farmacêutico e o acadêmico. Os farmacêuticos são aqueles que foram aprovados pela Anvisa no primeiro semestre de 2022 e são produzidos pela empresa Novartis que liberou um produto comercial que é o anti CD 19 (marcador que é modificado nas células T), principalmente, nos linfomas, e mais, recentemente, a Janssen para o mieloma que é um marcador chamado BCaA. (ABRALE, 2022).

O CAR-T acadêmico é realizado inteiramente no Brasil, especificamente, no Estado de São Paulo, no hemocentro da cidade de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo (USP) e é desenvolvido nas universidades, porém, somente é realizado em casos de uso

compassivo, isto é, em situações nas quais o paciente já realizou todos os tratamentos, todas as quimioterapias, radioterapias e não obteve sucesso. (ABRALE, 2019).

Desde o ano de 2021, as células CAR T Cell deixaram de ser um tratamento experimental. Atualmente, mais de 470 farmacêuticas trabalham com essas células. Existem mais de 400 parcerias estabelecidas para comercialização de produto advindos das células e o volume de recursos investidos são gigantescos,” disse Tabak. (ONCOGUIA, [s.d.]).

Essa tecnologia é tão revolucionária que para alguns tipos de câncer basta apenas uma única sessão de terapia Car T para o paciente já responder significativamente ao tratamento, já que as células vão se multiplicar depois de serem injetadas no organismo. (ABRALE, 2022).

Comprovado cientificamente que, mesmo após 10 anos, ainda foram encontrados células Car- T circulando no organismo do paciente, com a mesma eficácia de destruição de qualquer células cancerígenas que elas foram programadas para destruir, evitando assim, sua recidiva (Published: 02 February 2022; G1, 2022). Esse tratamento tem alcançado resultados eficazes e duradouros e com efeitos colaterais mínimos. No entanto, é apenas um complemento dos outros tratamentos já existentes contra o câncer. (G1, 2022; ABRALE, 2022). É importante ressaltar que, mesmo com a eficácia do tratamento, nem todos os pacientes terão respostas positivas. É fundamental que o sistema imunológico responda ao tratamento. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

4.7 Utilização das CAR-T para tratamento de leucemias (eficiência, efeito colateral, vantagem sobre as terapias convencionais)

Os tratamentos tradicionais como a quimioterapia e a radioterapia são ainda os métodos mais utilizados para combater vários tipos de câncer, os quais podem ser feitos em conjunto ou isoladamente. A quimioterapia é um tipo de tratamento que consiste na aplicação de medicamentos para destruir as células que formam os tumores, atuando em diversas etapas do metabolismo celular, e assim destruindo células que apresentam disfunção no seu crescimento (MATOSO e ROSÁRIO, 2014). A radioterapia é um tratamento que utiliza radiações ionizantes (Raio X) com intuito de destruir o tumor através de uma instabilidade elétrica entre os átomos livres que se ligam e os átomos próximos que elevam sua carga negativa. Tem a função de danificar o DNA da célula cancerígena ou até mesmo impedirem que suas células se proliferem, são raios totalmente invisíveis (SALAZAR, 2008). Já a

imunoterapia consiste em estimular o sistema imunológico do paciente com a finalidade de atacar as células cancerígenas. O tratamento através das células CAR-T é uma modalidade da imunoterapia, são utilizadas as próprias células de defesa, modificadas geneticamente e reprogramadas em laboratórios com intuito de destruir os tumores (ONCOGUIA, 2018).

Os dois tratamentos realizados através da imunoterapia Kymriah e o Yescarta, dependendo como está o sistema imunológico do paciente, podem manifestar efeitos colaterais. Essas terapias, fornecem um aviso apontando a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS ‘inglês’), onde, há uma ativação das células CAR T, essa proliferação é capaz de provocar efeitos colaterais como febre e sintomas semelhantes ao da gripe. (ONCOGUIA, 2018).

Além disso, podem causar um efeito adverso neurológico. Os dois efeitos, tanto os colaterais quanto o adverso podem ser fatais para o paciente devido às condições imunológicas que a doença trás. E também, além desses, outros sintomas podem ser considerados graves como hipotensão, infecção, doença renal aguda e hipóxia, ou ainda, essas células T modificadas podem levar à apoptose de células B do paciente gerando maior risco de infecção devido à baixa quantidade de anticorpos. Entretanto, por mais que a imunoterapia tenha a possibilidade de trazer ao paciente algumas reações severas, a sua porcentagem de complicações à esses pacientes em relação às terapias convencionais é bem menor, e além disso, a especificidade da terapia com as células CAR-T colabora para que sua eficácia atinja apenas as células danificadas e não afetar células saudáveis. (D’ALOIA et al., 2018).

5 EFEITOS COLATERAIS

O tratamento com células CAR-T CELL também tem efeitos colaterais, causando uma síndrome de liberação generalizada de citocinas (CRS) e complicações neurológicas a outros órgãos, com isso, a seleção para escolher os pacientes para tratamentos e estudos são muito criteriosos, requer uma análise mais profunda com estudos e registros bem detalhados do efeito da terapia em uma grande quantidade de pacientes (BURGALETA et al., 2022).

Uma grande porcentagem dos pacientes (50%-70%) vão precisar de uma UTI e alguns pacientes podem falecer, todo o procedimento na hematologia, principalmente nas leucemias agudas nos linfomas, existe sempre algum risco que tem que ser bem balanceado com os

benefícios em relação ao tratamento com as células Car T Cell. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

Essa nova terapia também pode ocorrer efeitos colaterais no dia seguinte a administração das células modificadas, que inclui pirexia (febre) e hipotensão (pressão arterial baixa), que nada mais é do que o efeito colateral da infusão, também conhecida como síndrome de liberação de citocinas (ONCOGUIA, 2018). Como são as células que vão lutar contra os glóbulos brancos, acabam destruindo não somente células da leucemia mas também dos linfomas e do mieloma, causando uma inflamação exacerbada, porém, essa inflamação é a forma de combater a doença. Quando você causa uma infecção superficial, causa uma inflamação local na pele porque os organismos estão tentando combater las, quando você injeta células para combater a leucemia, estará causando uma inflamação generalizada no organismo do paciente, por isso que libera citocinas, e são essas substâncias liberadas para combater, que fazem que o paciente tenha muita febre, convulsões, aumento da toxicidade neurológica e com isso o paciente precisa ser hospitalizado. Mas não é só isso que pode ocorrer com o aumento da síndrome de liberação de citocinas, essa neuro toxicidade chamada imune pode também causar uma aplasia de medula, uma deficiência das células B e o paciente ter que submeter a tomar imuno globulina por toda a vida. (ABRALE, 2022).

6 CONCLUSÃO

Essa nova tecnologia avançada através da imunoterapia em conjunto com Células Car T, está se tornando uma esperança a todos os pacientes que tem ou venham ter tumores. Com este tipo de tratamento, há uma melhora em relação a qualidade de vida dos pacientes por existir baixa agressividade durante o tratamento e alta especificidade contra as células neoplásicas, atingindo taxas próximas de 95% de remissão completa da doença. Os resultados indicam novas oportunidades de avanço no tratamento da LLA e outras neoplasias.

Com a finalização dessa revisão de literatura, pode ser observado que este tratamento através das células CAR- T, não serve somente para alguns tipos de câncer, principalmente LLA as leucemias malignas do sangue, mas em um futuro próximo, vai ser possível tratar muitos outros tipos de tumores. A imunoterapia com células CAR-T mostra também um avanço na engenharia de biologia molecular, pois sua capacidade de manipular os linfócitos T do próprio paciente, acrescentando um receptor específico para atingir apenas a célula

tumoral, e administrar essa célula modificada para o próprio paciente, reduzem os efeitos colaterais que as terapias convencionais causariam, devido sua especificidade.

Os efeitos colaterais adquiridos pelos outros tratamentos como a quimioterapia e radioterapia ou até mesmo as cirurgias, deixam os pacientes muito debilitados, pois destroem não somente as células ruins mas também, destroem todo seu sistema imunológico. O paciente tem efeitos colaterais muitas vezes fortíssimos que ficam imunossuprimidos.

Apesar das vantagens, ao realizar o levantamento bibliográfico do tema, é evidente que essa terapia com celular CAR-T ainda está em estudo, tanto em relação aos seus efeitos colaterais quanto a sua total eficácia.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE-DAGA, D; DAVILA, M. CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. **Molecular Therapy – Oncolytics**. v.14, n.3, maio, 2016.

ABBAS, A. K.. L. A. H. . P. S. **Imunologia Básica** 5ED. [s.l.]: Rio de Janeiro Elsevier. 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is Non-Hodgkin Lymphoma?**. 2018. Disponível em: Acesso em: 19 nov. 2022.

ANDRADE, Viviane; SAWADA, Namie Okino; BARICHELLO, Elizabeth. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, p. 355-361, 2013.

Anvisa aprova terapia gênica CART-T Cell para tratamento de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/noticia/2022/02/23/anvisa-aprova-terapia-genica-para-tratamento-de-cancer-no-brasil.ghtml>>. Acesso em: 29 nov. 2022.

Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer-1>>. Acesso em: 29 nov. 2022.

BALDISSERA, R., et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. **Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.32, n.1, p.106-114. 2010.

BURGALETA ALONSO DE OZALLA, Carmen et al. **Visión actual de la terapia con células CAR-T**. 2022.

Primeiro brasileiro a receber a terapia celular CAR-T apresentou remissão de tumores em menos de um mês. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/primeiro-brasileiro-a-receber-a-terapia-celular-car-t-apresentou-remissao-de-tumores-em-menos-de-um-mes>>. Acesso em: 04 dez. 2022.

Butantan, USP e Hemocentro de Ribeirão desenvolvem terapia inovadora contra o câncer. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/institucional/butantan-usp-e-hemocentro-de-ribeirao-desenvolvem-terapia-inovadora-contra-o-cancer/>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

CARTELLIERI, M, et al. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells for Immunotherapy of Cancer. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. 2010.

CAR-T Cell: SP vai produzir terapia genética contra o câncer que custa 5% da versão importada. Disponível em: <<https://exame.com/brasil/car-t-cell-sp-vai-produzir-terapia-genetica-contra-o-cancer-que-custa-5-da-versao-importada/>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

Centro de Oncologia. Disponível em: <<https://centrodeoncologia.org.br/sua-saude/primeira-terapia-com-car-t-cells-e-aprovada-pelofda/#:~:text=O%20FDA%20aprovou%20a%20primeira>>. Acesso em: 29 nov. 2022.

Centro de terapia celular, 2022. Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/> Acesso em: 04 / 12 / 2022.

COLLIOU, N., et al. Long-term remissions of severe pemphigus after tiruximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. **Science Translational Medicine**. v.5, n.175, Mar, 2013.

D'ALOIA, M. M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. **Cell Death & Disease**. v.9, n.3, p.282, Feb, 2018.

ELLEBRECHT, C. T., et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted of autoimmune disease. **Science**. v.353, n.6295, p.179-184, Jun, 2016.

EQUIPE ONCOGUIA, Terapia com Células T CAR, **Oncoguia**, junho, 2018.

ESPAÑOL-REGO, M. et al., Future of Chimeric Antigen Receptors (Cars): Could it Drive Solutions Beyond Cancer? Example in Autoimmune Diseases. **Journal of Immunology**. v.5, n.3, Mar, 2017.

FDA Approves Second CAR T-Cell Therapy. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/yescarta-fda-lymphoma>>. Acesso em: 04 dez 2022.

G1. Anvisa aprova terapia gênica CAR-T Cell para tratamento de câncer no Brasil.G1, fevereiro, 2022. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2022/02/23/anvisa-aprova-terapia-genica-para-tratamento-de-cancer-no-brasil.ghtml>. Acesso em: 29 nov. 2022.

- GHAFFAR, A. Immunology – Chapter Eighteen – Tumor Immunology. **Microbiology and Immunology On-Line**. University of South Carolina School of Medicine. South Carolina, Apr, 2016.
- GOLDBERG, A. C., RIZZO, L. V. Estrutura do MCH e função – apresentação de antígenos. Parte 2. **Einstein**. São Paulo, v.13, n.1, p., Jan/Mar, 2015.
- HALLE, S., et al. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. **Immunity**. v.44, n.2, p.233-245, Fev. 2016.
- HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. v.84, n.4, p.52-57, ago, 2008.
- KENNETH, M, TRAVERS, P, WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. v.7, Porto Alegre, 2010.
- LIM, W. A; JUNE, C. H. **The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer**. **Cell**. v.168, n.4, p.724-740, fev, 2017.
- LUNARDON, L., et al. Adjuvant tiruximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. **Archives of Dermatology**. v.148, n.9, p.1031-1036, Sep, 2012.
- MANCINI, Natalia. Primeiro paciente da Am. Latina a realizar CAR-T Cell. **Revista Abrale on-line**, dezembro, 2019. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/primeiro-paciente-da-am-latina-a-realizar-car-t-cell/>. Acesso em: 26 nov. 2022.
- MARTHO, Lisandra Juliani; DEGASPERI, Giovanna Rosa; TARSITANO, Christiane Aparecida Badin. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. **CuidArte, Enferm**, p. 168-173, 2017.
- MATOSO, L. M. L., ROSÁRIO, S. S. D. Efeito colateral da quimioterapia e o papel da enfermagem. **Revista Eletrônica da Fainor**. Vitória da Conquista, v.7, n.2, p.42-57, Jul/Dez. 2014.
- MAUDE, S. L., et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. **The New England Journal of Medicine**. v.371, n.16, p.1507-1517, Oct, 2014.
- Melenhorst, JJ, Chen, GM, Wang, M. et ai. Remissões de leucemia de uma década com persistência de células T CD4 + CAR. **Natureza** **602**, 503-509 (2022).
- MENDES, K. D. S, et al. Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto da Enfermagem**. v.17, n.4, p.758-564, Florianópolis, 2008.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **CAR T Cells: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers**. 2017. Disponível em: Acesso em: 29 nov. 2022.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **CAR T-cell Therapy**. 2018a. Disponível em: Acesso em: 29 nov. 2022.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **With FDS Approval for Advanced Lymphoma, Second CAR T-Cell Therapy Moves to the Clinic**. 2018b. Disponível em: Acesso em: 23 nov. 2022.

ONCOGUIA, I. **Tratamento inovador de câncer, CAR-T tem 1º produto no mercado e ganha novos estudos no País**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-inovador-de-cancer-cart-tem-1-produto-no-mercado-e-ganha-novos-estudos-no-pais/15906/7/>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

OLIVEIRA, T. A. S. **Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides: Aplicações e Limitações**. 2016. 38 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto. Portugal, 2016.

PICANÇO-CASTRO, Virginia et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consenso sobre células geneticamente modificadas. VIII: Células CAR-T: desenvolvimento pré-clínico-avaliação de segurança e eficácia. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, v. 43, p. 54-63, 2021.

RACHANA, S. T. CAR-T cell Therapy: Past Successes and Future Challenges. **Cancer Therapy & Oncology – International Journal**. v.10, n.2, Apr, 2018.

REIS, F. **Anvisa aprova terapia com células CAR-T para tratamento de câncer hematológico**. Disponível em: <<https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/legislacao-farmaceutica/7506-anvisa-aprova-terapia-com-celulas-car-t-para-tratamento-de-cancer-hematologico.html>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

RODRIGUES, A. Sistema imunológico no combate ao câncer: Evasão da vigilância imunológica. **FACIDER - Revista Científica**, v.3, Mai, 2013.

SALAZAR, M. et al. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. **Revista de Odontologia**. São Bernardo do Campo. v.16, n.31, p.62-68. 2008.

SANTOS, T. C., STURARO, D. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais em Doenças Auto-imunes. In: **Simpósio de Assistência Farmacêutica**. 2, São Paulo, 2014. Resumo... São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2014.

SAVOLDO, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. **The Journal of Clinical Investigation**. v.121, n.5, p.1822-1826, May. 2011.

SCHÜNEMANN JR, Eduardo et al. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação-revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 41-46, 2007.

SOUZA, T. M. **Anvisa aprova terceiro produto de terapia avançada para tratar câncer**. Disponível em: <<https://tjcc.com.br/noticias/anvisa-aprova-terceiro-produto-de-terapia-avancada-para-tratar-cancer/>>. Acesso em: 04 nov. 2022.

WILKINS, O., KEELER, A. M., FLOTTE T. R., CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects. **Human Gene Therapy Methods**. v.28, n.2,

ZHU, J. YAMANE, H. PAUL W. E. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. **Annual Review of Immunology**. v.28, p.445-489, 2010. CENTRO DE TERAPIA CELULAR CTC 2022