

TERAPIA CELULAR

▶ MANUAL ABRALE

TUDO O QUE VOCÊ
PRECISA SABER



Manual - Terapia Celular. Tudo o que você precisa saber
Realização: ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
Conteúdo revisado pelo Comitê Médico Científico da Abrale.

IMAGENS E VETORES
Arquivo Abrale, Blink Studio e Shutterstock

MAIO / 2023

ÍNDICE

A ABRALE	pág.04
O QUE SÃO AS CÉLULAS DO SANGUE	pág.06
O QUE É TERAPIA CELULAR	pág.07
COMO A TERAPIA CELULAR AGE NO CORPO	pág.07
ACESSO À TERAPIA CELULAR NO BRASIL	pág.13

A ABRALE

100% de esforço onde houver 1% de chance

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) é uma organização sem fins lucrativos, criada em 2002 por pacientes e familiares, com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue tenham acesso ao melhor tratamento. Para alcançar esses objetivos, a ABRALE atua em todo o país em quatro frentes:

- **Apoio ao paciente** – O departamento é formado por profissionais especializados para atender a todos os pacientes do Brasil, auxiliar no esclarecimento de dúvidas quanto à doença e seu tratamento, e também oferecer apoio psicológico, jurídico e nutricional.
- **Políticas públicas** – Atua na área de advocacy para, junto aos órgãos responsáveis, aprimorar a atenção às doenças hematológicas. Nosso propósito é melhorar o desfecho dos tratamentos das doenças do sangue no país.
- **Educação e informação** – Por meio de diferentes canais (revista, redes sociais, site, manuais) mantém os pacientes e familiares informados sobre as doenças do sangue e seus tratamentos. As campanhas de conscientização buscam alertar toda a população sobre a importância do diagnóstico precoce. Com o projeto de educação à distância, OncoEnsino, também oferece capacitação aos profissionais da saúde.
- **Pesquisa e monitoramento** – O Observatório de Oncologia, plataforma on-line desenvolvida pela Abrale para o monitoramento de dados públicos, possibilita avaliar as políticas de saúde e sua aplicação na sociedade. As pesquisas com os pacientes, profissionais da saúde e médicos, trazem informações relevantes sobre a terapêutica aplicada no país.

Sempre que precisar, entre em contato conosco pelo 0800 773 9973, (11) 3149-5190 ou abrale@abrale.org.br. Também será um prazer recebê-lo em nossa sede, localizada na **Rua Dr. Fernandes Coelho, 64 - 13º andar - Pinheiros, São Paulo/SP.**

Mais informações em www.abrale.org.br



Aponte o seu celular para o QR Code e veja as informações completas no site.



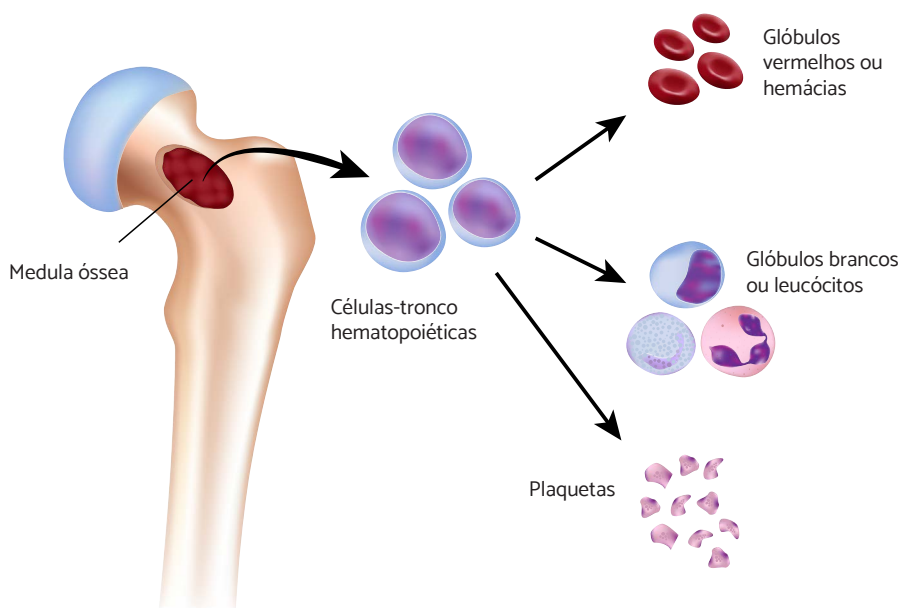
O QUE SÃO AS CÉLULAS DO SANGUE

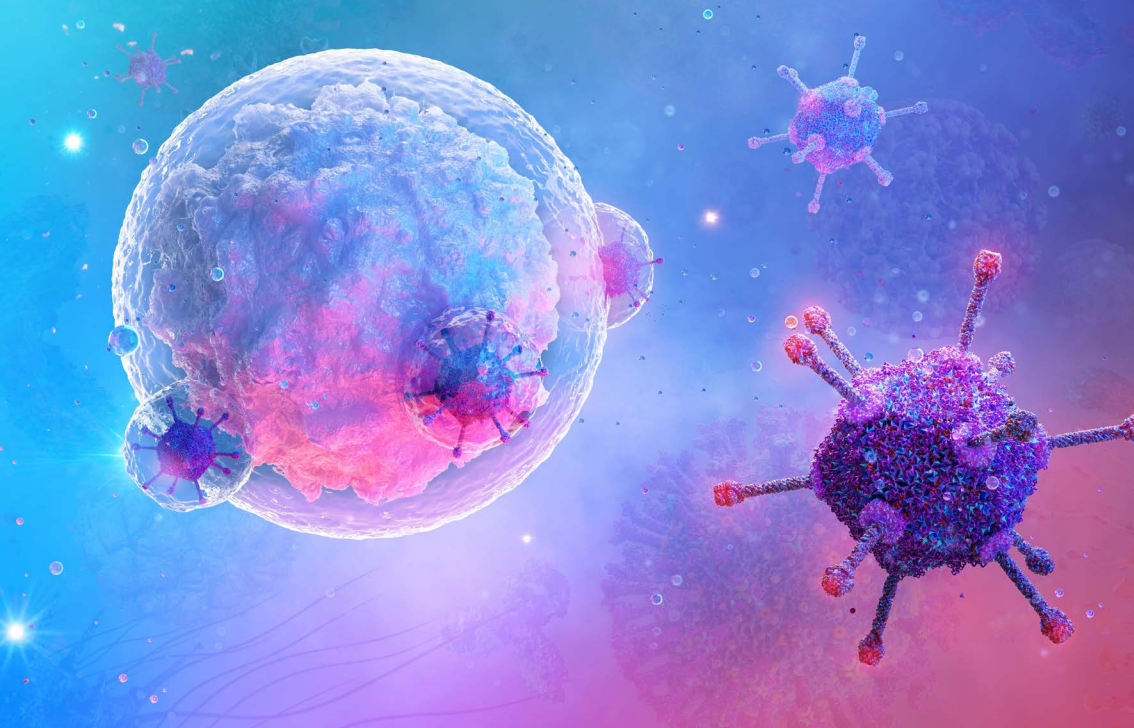
Antes de explicarmos o que é a terapia celular, é muito importante que você conheça a medula óssea e a fabricação das células do sangue, pois estão altamente ligadas a este tipo de tratamento.

A medula óssea é o tecido encontrado no interior dos ossos, chamado popularmente por 'tutano'. Ela funciona como uma "fábrica" que produz todas as células presentes na corrente sanguínea.

As células sanguíneas são formadas a partir das células-tronco hematopoéticas, que são células muito jovens. Com o processo de maturação, as células ficam mais maduras e passam a se diferenciar em diversos tipos. Os três tipos básicos de células do sangue são:

- **Glóbulos vermelhos ou hemácias** – que têm como principal função o transporte de oxigênio pelo corpo.
- **Glóbulos brancos ou leucócitos** – responsáveis pela defesa do organismo contra vírus, bactérias e qualquer outra substância que possa representar perigo.
- **Plaquetas** – que coagulam o sangue, evitando hemorragias.





O QUE É TERAPIA CELULAR

Este tipo de procedimento terapêutico utiliza células para tratar doenças como os cânceres do sangue, incluindo leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Também pode ser utilizado no tratamento de lesões em tecidos específicos do corpo, incluindo a lesão na coluna.

Aqui, neste manual, vamos falar especificamente sobre o uso da terapia celular nas neoplasias do sangue.

COMO A TERAPIA CELULAR AGE NO CORPO

Os cânceres do sangue se originam na medula óssea, quando os glóbulos brancos (células de defesa) deixam de desempenhar seu papel corretamente e passam a se proliferar de maneira excessiva no organismo.

A terapia celular objetiva restaurar o funcionamento correto da medula óssea, fazendo com que o organismo do paciente combata a doença. Para isso, existem diferentes maneiras de realizar essa abordagem terapêutica:



• TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Também chamado por transplante de células-tronco hematopoiéticas, este tipo de terapia celular substitui as células cancerígenas por células saudáveis, na medula óssea. Sua indicação vai depender do tipo de câncer e das condições clínicas do paciente.

O transplante de medula óssea (TMO) pode ser feito a partir das próprias células do paciente (autólogo) ou de um doador (allogênico, quando 100% HLA compatível ou haploidêmico, quando 50% ou mais HLA compatível).

– TMO autólogo

Como vimos, ele é feito a partir das próprias células do paciente. Assim, as células-tronco serão coletadas por meio do sangue periférico (veia) ou medula óssea (região da bacia), tratadas, congeladas e armazenadas (criopreservação) em laboratório. Feito isso, o próximo passo é o condicionamento, quando o paciente será preparado para receber as células-tronco. Assim, será necessário um regime de quimioterapia em altas doses, ou de radioterapia, para que as células doentes presentes na medula óssea sejam destruídas.

Após esta etapa, chega o momento do paciente receber suas células-tronco previamente coletadas. Para isso, elas são descongeladas e infundidas por meio de um processo parecido com uma transfusão de sangue.

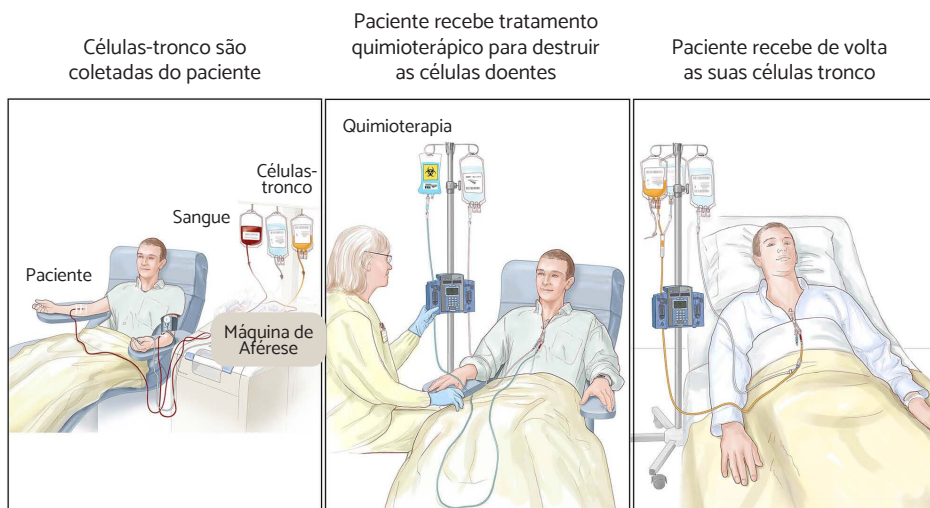


Imagem: www.cancer.gov | Terese Winslow LLC



Feito o transplante das células-tronco autólogas, o paciente entrará na fase conhecida como aplasia medular, devido à queda no número de todas as células do sangue. Os cuidados intensivos após o TMO são cruciais para que o paciente não enfrente muitas intercorrências e consiga apresentar a pega da medula óssea, ou seja, que as células voltem a ser produzidas de maneira correta e saudável.

Efeitos adversos: no TMO autólogo eles não costumam ser tão fortes, mas claro, o acompanhamento médico será essencial especialmente nos 100 primeiros dias. É possível que, por conta do uso de quimioterapia, o paciente apresente febre, náusea e vômito, boca seca, diarreia, queda de cabelo. A infertilidade também pode acontecer, por isso é muito importante que o tema seja discutido com a equipe de saúde responsável.

— TMO alogênico

O transplante de medula óssea alogênico usa células de um doador total ou parcialmente HLA compatível. Ele pode ser da família ou não. Quando não da família, é fundamental que a compatibilidade seja total (100%). O transplante parcialmente compatível é chamado por haploidêmico.

Você deve estar se perguntando: o que é HLA compatível? O exame de histocompatibilidade (HLA) é feito a partir de amostras de sangue do paciente e doador, para entender a compatibilidade genética entre eles. Então, os irmãos do paciente são os familiares que têm mais chance de serem 100% compatíveis, pois receberam 50% da carga genética do pai e 50% da mãe, assim como o paciente.

Quando não há irmãos compatíveis, existem duas possibilidades: realizar o TMO haploidêmico, a partir de doador 50% ou mais compatível, geralmente pai ou mãe, ou encontrar um doador não aparentado no REDOME (Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea).

Após encontrar o doador, o paciente passará pelo condicionamento, etapa em que irá se preparar para receber as novas células. Assim, será submetido a um regime de quimioterapia em altas doses, para que as células doentes sejam destruídas.

Quando o corpo do paciente já estiver preparado, as novas células sanguíneas serão infundidas em um procedimento bem parecido com a transfusão de sangue. Neste momento, o acompanhamento médico será essencial, para que a medula óssea volte a funcionar, a chamada “pega da medula”, sem complicações.

Efeitos adversos: durante o condicionamento, por conta do uso de medicamentos quimioterápicos, o paciente pode apresentar náuseas e vômitos, diarreia, boca seca, febre. Porém, como no transplante alogênico as células recebidas são de



um doador, é possível que o organismo do paciente não as reconheça e passe a tentar “atacá-las”. Essa situação é conhecida como “Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)” e se apresenta de duas maneiras:

DECH aguda: surge logo após os três primeiros meses do pós-TMO e acomete, geralmente, órgãos como pele (manchas vermelhas e erupções), intestino (diarreia e dores abdominais) e fígado (coloração amarelada da pele e mucosas).

DECH crônica: em geral, ocorre após os primeiros quatro meses do transplante e pode durar anos. Ela costuma trazer problemas na pele e mucosa (lesões, coceira, escurecimento, boca seca), nas articulações (dores) e no pulmão (falta de ar).

Ambos os tipos exigem cuidados médicos intensos e atenção total do paciente.

• CAR-T CELL

Esse é um dos tipos de terapia celular mais promissores e uma descoberta inovadora, e recente, da ciência, que objetiva a cura de alguns tipos de câncer do sangue.

“CAR” aqui representa *chimeric antigen receptor* (traduzido para o português, receptor quimérico de antígeno). O “T” refere-se ao linfócito T, um tipo de glóbulo branco essencial na proteção do organismo, que consegue reconhecer antígenos presentes na superfície de agentes, como os tumores, e produz anticorpos para combatê-los.

Você sabia que o CAR-T Cell é um medicamento?

Conforme definição do Ministério da Saúde, medicamento é todo “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”, Lei nº5.991, de 17/12/1973¹

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), produtos de terapia avançada fazem parte de uma categoria especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica.

Para facilitar o entendimento, este novo tipo de medicamento é produzido a partir da modificação genética do linfócito T do próprio paciente, transformando-o então em CAR-T Cell.

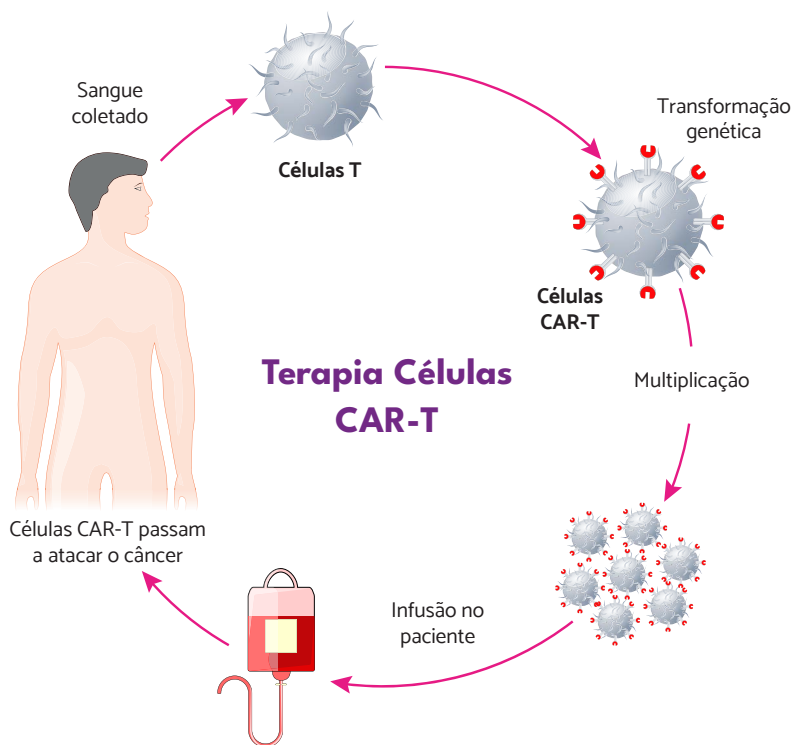


Atualmente, já estão disponíveis e sendo comercializados, no Brasil, medicamentos de CAR-T Cell para leucemia linfóide aguda de células B e linfoma difuso de grandes células B. Existe também uma terapêutica voltada para o mieloma múltiplo, mas que ainda não está sendo comercializada no país.

— Como é feita

Como já sabemos, todos temos no corpo células de defesa. E dentre elas estão os linfócitos T. Quando o paciente recebe a indicação para o tratamento com a técnica CAR-T Cell, primeiramente serão coletadas suas células T, por meio do sangue periférico ou medula óssea. Estas células serão enviadas para um laboratório do fabricante e lá passam pela transformação genética, quando um novo gene é inserido, contendo a informação para produção de um receptor de antígeno quimérico.

Depois de passar por este “tratamento”, o medicamento com as células T já modificadas será infundido no paciente, em um método parecido com a transfusão de sangue. O objetivo, depois da infusão, é que estas células passem a atacar o câncer.



São três os medicamentos já aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tisagenlecleucel (Kymriah®), por exemplo, é administrado em uma única infusão intravenosa após a coleta das células T. Importante reforçar que este é um medicamento personalizado e que será feito com as próprias células de defesa do paciente. Sua indicação é para pessoas com leucemia linfoblástica aguda de células B, crianças e adultos com até 25 anos de idade com doença refratária, em recidiva pós-transplante, ou em uma segunda ou posterior recidiva, e também para pacientes com linfoma difuso de grandes células B, adultos com mais de 18 anos, que estejam em recidiva ou que sejam refratários a pelo menos duas linhas de terapia sistêmica.

Também acontece dessa mesma maneira o uso do ciltacabtageno autoleucel (Carvykti®), indicado para pacientes com mieloma múltiplo que não responderam ao tratamento com as três classes de medicamentos indicados e cuja doença voltou e já não responde mais às terapêuticas disponíveis. Esta droga também é feita a partir dos próprios glóbulos brancos do paciente.

Já o Axicabtagene (Yescarta®) é recomendado para pacientes adultos com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica e linfoma folicular.

Efeitos adversos: dentre os mais comuns às terapias feitas a partir de CAR-T Cell está a síndrome de citocinas (SLC), um quadro clínico causado por uma liberação intensa e rápida de proteínas conhecidas como “citocinas no sangue”. O paciente pode apresentar tontura, desorientação, falta de ar, dor muscular, calafrios, febre, falta de apetite, dentre outros. Alguns pacientes podem apresentar, também, alterações neurológicas, como confusão mental e tremores.

O acompanhamento da equipe médica será primordial no pré e pós-tratamento!



ACESSO À TERAPIA CELULAR NO BRASIL

O transplante de medula óssea é um tratamento já consolidado no país. Em 1987, os médicos Odone e Cols realizaram o primeiro transplante autólogo e em 1993, o Dr. Frederico Dulle e o Dr. Celso Massumoto o primeiro transplante alogênico. Entre os anos de 2015 a 2020, foram realizados 17.210 transplantes de medula óssea no Brasil. Importante salientar que esta abordagem terapêutica é feita nos sistemas público e privado de saúde.

Já os medicamentos CAR-T Cell são bem mais novos no país. Em 2022, a ANVISA aprovou a entrada da primeira terapia que utiliza células modificadas geneticamente, o tisagenlecleucel. Por ser um medicamento aprovado recentemente, bastante complexo e de alto custo, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não cobre este tratamento. Mas existem estudos clínicos acontecendo em hospitais públicos de referência e alguns deles, inclusive, já utilizaram o medicamento, mediante autorização da ANVISA, para tratar pacientes que não tinham mais perspectiva com o tratamento padrão. O Instituto Butantã vem fazendo testes, com o objetivo de futuramente fabricar medicamentos que sejam efetivos e com menor custo.

Já na saúde suplementar, o cenário é diferente e os pacientes já possuem acesso a esse tratamento. Considerando que o CAR-T é um medicamento infusional oncológico, a sua cobertura pelos planos de saúde é obrigatória, conforme a Lei 9656/98, não sendo necessário a avaliação pelo ROL de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), assim como já acontece com os demais medicamentos infusionais para o tratamento do câncer.

Apesar de ter cobertura obrigatória, alguns pacientes enfrentam desafios na aprovação dos seus planos de saúde pelo alto custo. Ainda assim, a sua utilização já é uma realidade no Brasil e vem avançando cada dia mais pelo seu reconhecido benefício clínico com potencial curativo na população indicada.

Importante! Para a realização do transplante de medula óssea e também do CAR-T Cell, é crucial que o centro de tratamento tenha certificações especiais para os procedimentos. Ambos exigem muito cuidado e conhecimento técnico de toda a equipe multiprofissional.





**Ajude-nos a dar continuidade à
esse importante trabalho!**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
100% de esforço onde houver 1% de chance.

www.abrale.org.br | abrale@abrale.org.br | 0800 773 9973



Bibliografia

<https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/tudo-sobre-celulas-car-t>

<https://www.abrale.org.br/informacoes/tratamentos/transplante-de-medula-ossea/#1583783195758-af5b4193-4aeff58a-e11a>

<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2022/07/Bula-KYMRIAH-Celulas-em-Dispersao-para-Infusao-Paciente.pdf>

[http://www.htct.com.br/pt-analise-dos-transplantes-de-medula-articulo-](http://www.htct.com.br/pt-analise-dos-transplantes-de-medula-articulo-S2531137921005678#:~:text=Entre%20os%20anos%20de%202015%20a%202020%2C%20foram%20realizados%20um,(DP)%20637%2C43.)

[S2531137921005678#:~:text=Entre%20os%20anos%20de%202015%20a%202020%2C%20foram%20realizados%20um,\(DP\)%20637%2C43.](http://www.htct.com.br/pt-analise-dos-transplantes-de-medula-articulo-S2531137921005678#:~:text=Entre%20os%20anos%20de%202015%20a%202020%2C%20foram%20realizados%20um,(DP)%20637%2C43.)

<http://www.tmo.br.com.br/artigos/historico-transplante-medula-ossea.html>

<https://revista.abrale.org.br/terapia-car-t-cell-como-vem-sendo-aplicada-no-brasil/>

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>

¹Ministério da Saúde (saude.gov.br)

Realização:



TODOS
JUNTOS **CONTRA**
O CÂNCER



/abrale



@abraleoficial



@abraleoficial



Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia



@abraleoficial



www.abrale.org.br

abrale@abrale.org.br

0800-773-9973