

# ciência

TRATAMENTO EXPERIMENTAL QUE REPROGRAMA CÉLULAS DO PRÓPRIO PACIENTE  
É OFERECIDO EM RIBEIRÃO PRETO E DEVE SER INCORPORADO AO SUS

## Inovação pública

A terapia CAR-T, que reprograma células de defesa do paciente com o objetivo de controlar o câncer, vem sendo aplicada em caráter experimental em Ribeirão Preto (SP). O procedimento é fruto de estudos realizados pelo Instituto Butantan em parceria com as faculdades de Medicina de São Paulo e de Ribeirão Preto, ambas da Universidade de São Paulo (USP), e do Hemocentro de Ribeirão Preto, com apoio do Governo de São Paulo.

No Brasil, trata-se de uma iniciativa pioneira. Até então, a técnica era oferecida somente fora do País. Para ampliar sua aplicação, no ano passado foram investidos R\$ 200 milhões na inauguração de dois novos centros de fabricação de células CAR-T: o Núcleo de Terapia Celular e Molecular, localizado na Cidade Universitária da USP; e o Núcleo de Terapia Avançada, em Ribeirão Preto. A expectativa é que operem até o fim de 2023 com capacidade ampliada e, juntos, possam atender até 300 pessoas por ano, inicialmente. Por enquanto, a terapia é direcionada somente a pacientes que não obtiveram êxito com tratamentos convencionais.

De acordo com o Instituto Butantan, também é esperado que, no segundo semestre, inicie-se o Programa de Terapia Celular. Nele, será feito o recrutamento de 30 pacientes, entre 18 e 70 anos, com diagnóstico de linfoma difuso de células B refratários, não elegíveis a transplante autólogo de medula óssea, para participar de um estudo clínico de fase 1/2. Os pacientes serão selecionados ao longo de 12 meses nos hospitais das clínicas de São Paulo (HC-USP), de Ribeirão Preto (HC-RP) e da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp) e terão acompanhamento por 12 anos após o procedimento.

Atualmente, apenas cinco países no mundo trabalham com a tecnologia. Nos Estados Unidos, ela vem sendo testada há mais de uma década e foi aprovada em 2017 pela agência reguladora Food and Drug Administration (FDA). No Brasil, Dimas Covas, professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e presidente do Instituto Butantan, orgulha-se de realizar estudos há dez anos. “Desde 2000, analisamos células-tronco. Em 2013, acrescentamos essa pesquisa ao câncer. Foi quando surgiu a ideia de desenvolver uma terapia celular para o tratamento da doença, e essa linha de pesquisa evoluiu até chegar à terapia CAR-T”, diz. Em sua opinião, na América Latina, o trabalho desenvolvido em São Paulo é o que se encontra em estágio mais avançado. “Não estamos longe nem dos Estados Unidos, nem da Europa, nem de outros países que estão introduzindo o procedimento”, afirma.

## COMO FUNCIONA

Considerado um aprimoramento da imunoterapia, a terapia com células CAR-T consiste na retirada de alguns linfócitos T do paciente por meio da coleta de sangue. Em seguida, eles são modificados geneticamente em laboratório para que sejam capazes de reconhecer as células tumorais e destruí-las ao serem inseridas novamente no organismo. Passados dois ou três dias, é comum o surgimento de alguns efeitos colaterais, como queda de pressão, alterações metabólicas importantes e comprometimento do sistema nervoso. Isso ocorre devido à liberação de grande quantidade de citocinas, que são moléculas inflamatórias.

“Já tratamos 11 pessoas com leucemias e linfomas, todas com resposta positiva à terapia, e algumas com remissão há mais de um ano. [...] O tratamento chega como uma surpresa. Quem estava com expectativa de alguns meses de vida, volta a ter esperança”

**DIMAS COVAS**, presidente do Instituto Butantan

Mas, segundo Dimas Covas, os sintomas são controláveis e surgem dentro dos parâmetros esperados. “O processo é rápido e dura de três a quatro dias, quando o paciente começa a recuperação. Já tratamos 11 pessoas com leucemias e linfomas, todas com resposta positiva à terapia, e algumas com remissão há mais de um ano. O tratamento chega como uma surpresa. Até porque, quem estava com expectativa de alguns meses de vida, volta a ter esperança. Isso é indescritível”, diz. Nos primeiros anos de estudos experimentais nos Estados Unidos, a partir de 2010, a taxa de sucesso para a remissão dos tumores ficava entre 30% e 40% dos pacientes. Hoje, já supera os 80%. “Nós transformamos as células em um armamento contra o câncer. É por isso que há uma elevada porcentagem de remissão e, depois de cinco anos, cura”, explica o médico.

## PRIMEIROS SUCESSOS

O primeiro brasileiro a receber a terapia, em 2019, foi o mineiro Vamberto Luiz de Castro, que, aos 62 anos, tratava um linfoma não Hodgkin em fase terminal quando buscou o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Ele já havia passado por quatro tipos de tratamento. Além de as terapias não terem surtido efeito, o câncer se espalhou para os ossos. Vivía com dores intensas, dificuldade de locomoção e extrema fraqueza, e lhe restavam poucos meses de vida. Quatro dias após a injeção das células CAR-T, parou de sentir dor. Uma semana depois, voltou a andar e, em menos de 20 dias, não apresentava mais células cancerígenas no organismo. Para ser considerado curado, teria que ser acompanhado por mais dez anos pela equipe do hospital. Porém, cerca de três meses após receber alta, sofreu um acidente doméstico e morreu.

Quem também obteve resultados positivos com o procedimento inovador foi o professor de jiu-jítsu Gregory Machado, de 37 anos, nascido em Macaé, no norte fluminense, e hoje morador do Espírito Santo. Portador de linfoma não Hodgkin de grandes células B, já vinha recebendo tratamento paliativo quando passou pela terapia experimental, em 2022. A doença foi diagnosticada em 2019, pouco depois de ele se casar. “Eu não me deixei abalar. Não achei que fosse morrer”, relata.

Como o linfoma foi descoberto no início, Gregory tinha 70% de chance de cura. Por isso, depois de um único ciclo de quimioterapia, não apresentava mais sinais da doença em seu organismo. No entanto, passados alguns meses, ele começou a se sentir mal novamente, a ter diarreia e a emagrecer muito, até que apareceu um linfonodo inchado na virilha. “Embora eu estivesse nitidamente doente, a recidiva só foi diagnosticada oito meses após os primeiros sintomas, quando quase todos os linfonodos do meu corpo já estavam bem comprometidos”, conta.

Gregory precisou receber muitas transfusões de sangue e de plaquetas, colocar cateter no peito – o que o impediu de voltar a treinar – e iniciar nova rodada de quimioterapia. O câncer desapareceu, mas, algum tempo depois, surgiu outro nódulo na axila. Como não havia possibilidade de fazer um transplante de medula, dois novos quimioterápicos foram experimentados, sem resultado. “Foi então que o meu médico me disse que não havia mais nada a ser feito. Eu tinha me tornado um paciente a quem só restava receber cuidados paliativos”, lembra o professor.

No entanto, no início de 2022, ao tomar conhecimento da terapia CAR-T, Gregory entrou em contato

“A CAR-T me deu a chance de continuar vivendo. E desde que entrei em remissão e pude voltar para minha casa, para meus animais de estimação e para os meus alunos, só vivo muito feliz”

**GREGORY MACHADO**, paciente

com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Após relatar seu caso, foi selecionado para participar do ensaio clínico e ficou cerca de um mês internado depois de receber as células. Mesmo tendo apresentado muitos efeitos colaterais, se recuperou rápido. “Em geral, as pessoas levam 90 dias para voltar ao normal. Mas eu, com 27, já estava com tudo limpo. A anemia foi embora, meu intestino passou a funcionar bem, a pele melhorou, conseguia me movimentar cada vez mais [ele passou a ter problemas de locomoção. Hoje, a maior dificuldade é para se levantar e abaixar], raciocinar, ler e estudar. Apesar de ainda não poder treinar, voltei a dar aulas”, comemora Gregory.

Embora tenha progredido, o professor acredita que não esteja curado. Mesmo assim, ele se mantém positivo: “Sei que tenho chance de recaída. Só que agora, com a CAR-T, há outras possibilidades de tratamento que antes não adiantariam nada, como radioterapia e transplante de medula. Quando recebi as células, já estava no limite do meu corpo. Até hoje tenho alguma dificuldade nas pernas e adoeço fácil. Mas a CAR-T me deu a chance de continuar vivendo. E desde que entrei em remissão e pude voltar para minha casa, para meus animais de estimação e para os meus alunos, só vivo muito feliz”, conta.

## META É CHEGAR AO SUS

Por enquanto, a terapia com células CAR-T é disponibilizada em ambiente acadêmico e não pode ser oferecida oficialmente (nem comercialmente), pois ainda não tem aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A meta, porém, é levar o tratamento ao Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, existem algumas iniciativas em curso. Todas têm como

objetivo viabilizar o preparo das células de forma rápida, eficiente e segura, seguindo todos os requisitos de qualidade e regulação que o Brasil demanda.

Uma delas é o recente acordo de cooperação assinado entre o INCA e a Fiocruz para a criação de unidades de produção de células CAR-T no Rio de Janeiro. “Uniremos a experiência da Fiocruz em gerar insumos para saúde com alta qualidade e tecnologia com a experiência do INCA na geração de células CAR-T de modo a atendermos uma grande quantidade de pacientes”, explica Martin Bonamino, da Coordenação de Pesquisa do Instituto. Outra ação, segundo ele, envolve a geração das células CAR-T em apenas 24 horas, ao contrário da maioria dos centros, nos quais o processo leva cerca de uma semana. “Este aspecto pode ser decisivo para o portador da doença, pois reduz o custo da terapia e o tempo de espera. Também realizaremos o co-desenvolvimento de células CAR-T para tratar pacientes pediátricos com leucemias em parceria com a Universidade da

Pensilvânia, nos Estados Unidos, o primeiro centro do mundo a utilizar esta terapia”, conta Bonamino.

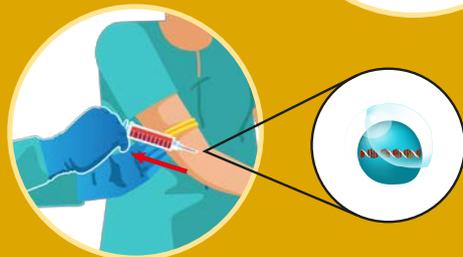
João Viola, coordenador de Pesquisa do Instituto, complementa: “O INCA e a Fiocruz estão se associando para a resolução de problemas relacionados à área de oncologia, assim como no desenvolvimento de conhecimentos acerca de pontos considerados estratégicos para o SUS. Um deles é o desenvolvimento de terapias avançadas para tratamento de neoplasias”, diz.

Para Dimas Covas, as células CAR-T são a ciência do futuro. “Estamos falando de biotecnologia. Nos encontramos na primeira geração dessa terapia, que ainda vai evoluir muito, não só para tratar leucemias e linfomas, mas também tumores sólidos, como os de mama e os de intestino”, diz ele. “Para quem é cientista, é o que nos faz levantar da cama todos os dias. A oncologia é uma área dura, na qual perdemos muitos pacientes. E quando estamos diante de um tratamento que muda esse curso, é praticamente o maior evento de nossas vidas”. ■

## PASSO A PASSO

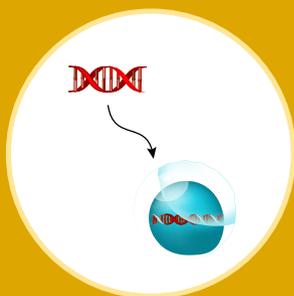
### PASSO 1

Coleta de sangue do paciente para isolar células T – aquelas com funções imunológicas de efetivação de respostas antivirais.



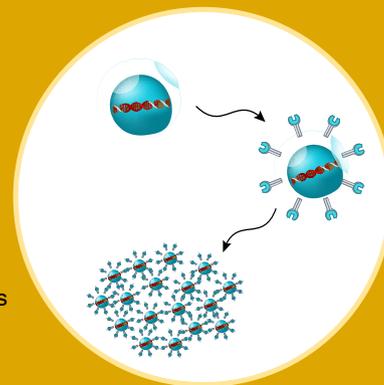
### PASSO 2

Produção de células CAR-T em laboratório.



### PASSO 3

Modificação dessas células e cultivo em laboratório.



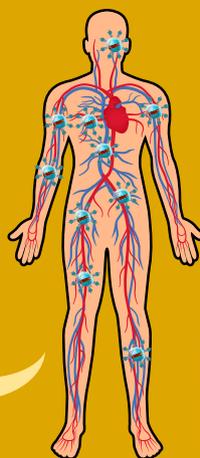
### PASSO 4

Infusão das células CAR-T no paciente.



### PASSO 5

A célula circula pelo organismo do paciente em busca do tumor.



### PASSO 6

Ela destrói as células cancerígenas rapidamente.

