Terapias celulares em Hemato-oncologia

As terapias celulares e genéticas estão a mudar a forma como as doenças são tratadas e têm o potencial de proporcionar benefícios transformadores, particularmente para os doentes que não dispõem de outras alternativas terapêuticas.

Nos últimos anos surgiu uma nova classe de fármacos designados medicamentos de terapia avançada (ATMPs ou Advanced Therapy Medicinal Products) nos quais se inclui a terapia celular com CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor T cells), considerada na categoria de medicamentos de terapia genética (Gene Therapy Medicinal Product ou GTMP).

Esta abordagem inovadora baseia-se num processo complexo que envolve a colheita de linfócitos do próprio doente. Estas células são seguidamente modificadas geneticamente em laboratório e passam a expressar um recetor quimérico que lhes permite reconhecer antigénios na superfície das células tumorais e destruí-las de forma mais eficaz.

A primeira utilização clínica bem-sucedida ocorreu em 2011 no tratamento de uma criança com leucemia linfoblástica aguda refractária a todos os tratamentos, incluindo transplantação de medula óssea, que após ter recebido CAR-T cells obteve uma remissão completa prolongada, sem necessidade de tratamentos posteriores.

Desde a sua introdução em ensaios clínicos e subsequente aprovação pela FDA em 2017 foram aprovadas 6 terapias celulares com células CAR-T, todas para o tratamento de doenças hemato-oncológicas, incluindo vários tipos linfomas B, leucemia linfoblástica aguda B e mieloma múltiplo. Na Europa, a EMA aprovou em 2018 estas seis terapias.

O futuro da terapia com células CAR-T é promissor, com esforços contínuos para expandir a sua aplicação a outros tipos de cancro, incluindo tumores sólidos, e ainda a outras situações não oncológicas como as doenças autoimunes.

Em Portugal, a terapia com CAR-T foi aprovada pelo INFARMED e encontra-se disponível no SNS para utilização por centros devidamente qualificados. Há 5 centros que cumprem os requisitos necessários para a sua aplicação: os IPOs de Lisboa e do Porto, o Hospital de Santa Maria, os Hospitais da Universidade de Coimbra e o Hospital de S. João.

Os primeiros doentes foram tratados em 2019 e até à data (Novembro 2025) há já mais de 200 doentes já tratados.

A implementação desta terapêutica no percurso do doente com neoplasia linfóide de células B é muito exigente para os profissionais de saúde, administrações hospitalares, doentes e cuidadores, colocando diversos desafios de acessibilidade e de gestão do processo. Trata-se de uma opção terapêutica muito dispendiosa, que vai afetar os

orçamentos dos prestadores de cuidado de saúde e ter importantes implicações no acompanhamento dos doentes, fatores que podem ter reflexo no acesso a este tratamento.

Com o expectável aumento das aprovações de novas terapias e indicações, bem como o crescimento do número de doentes elegíveis para este tratamento, prevê-se uma necessidade crescente de ampliar a escala de utilização da terapia com células CAR-T. Assim, torna-se urgente promover melhorias no sistema de modo a garantir que o acesso a este tratamento seja equitativo e que a capacidade instalada seja suficiente para responder às exigências da sua implementação no percurso dos doentes.

A infusão de células CAR T tem efeitos secundários associados que necessitam de uma vigilância médica cuidadosa. As 2 toxicidades especificamente associadas ao tratamento são a síndrome de libertação de citocinas (CRS cytokine release syndrome) e a toxicidade neurológica (ICANS imune effector cell-associated neurotoxicity).

O CRS resulta da libertação maciça de mediadores inflamatórios (TNFα, IFγ, IL-6, PCR e outros) que ocorre associada à proliferação maciça das CAR T e reação com as células tumorais, manifestando-se por febre alta, cefaleias, calafrios podendo evoluir para hipotensão e hipoxia, sendo que nas formas mais graves há falência multiórgão obrigando a internamento em cuidados intensivos.

A toxicidade neurológica manifesta-se por cefaleias e encefalopatia em grau variável, afectando a fala, o nível de consciência e a função motora, podendo evoluir para convulsões e edema cerebral com morte do doente.

Estas toxicidades (CRS e ICANS) surgem nas primeiras semanas após o tratamento, mas há ainda efeitos tardios como a hipogamaglobulinémia, citopenias prolongadas e infeções.

A complexidade do tratamento e das suas complicações exigem que a equipa de saúde que acompanha os doentes esteja adequadamente treinada no manejo destas e ainda na seleção cuidadosa dos mesmos, escolhendo os candidatos adequados.

Manuel Abecasis, Novembro 2025.