

PERSPECTIVAS FUTURAS EM ONCOLOGIA: ANÁLISE COMPARATIVA DAS TERAPIAS COM CÉLULAS CAR-T E QUIMIOTERAPIA PARA PACIENTES COM CÂNCER

FUTURE PERSPECTIVES IN ONCOLOGY: COMPARATIVE ANALYSIS OF CAR-T CELL THERAPIES AND CHEMOTHERAPY FOR CANCER PATIENTS

Bárbara Emanuelle Batista de Souza¹

Eclair Venturini Filho²

RESUMO: O corpo humano contém diversas células com funções específicas e únicas, geradas na medula óssea. Erros durante a replicação do DNA podem resultar em mutações, levando ao desenvolvimento de câncer. A oncologia destaca que as pessoas respondem de forma diferente aos tratamentos devido a fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. As estimativas para o Brasil apontam um alto número de novos casos de câncer para o triênio de 2023 a 2025, com ênfase na necessidade de abordagens personalizadas e eficazes. O câncer é um problema complexo, não se resumindo apenas a mutações genéticas, mas também a uma rede de fatores biológicos e epigenéticos interagindo de maneiras complexas. A quimioterapia é um tratamento que visa eliminar as células cancerosas afetando o corpo do paciente, com diferentes formas de administração e efeitos colaterais. As células CAR-T são desenvolvidas a partir das células T do paciente, modificadas geneticamente para atacar o antígeno específico do câncer, mostrando potencial como terapia inovadora. Um estudo comparativo entre a terapia CAR-T e a quimioterapia busca avaliar seus efeitos colaterais e potencial terapêutico, contribuindo para decisões clínicas futuras e avanços nos protocolos de tratamento do câncer. A sinergia entre os mecanismos de ação da quimioterapia e da terapia com células CAR-T poderia potencializar os resultados clínicos. Sugerem que a combinação dessas terapias pode superar as limitações individuais, oferecendo uma resposta mais robusta e duradoura. Essa pesquisa visa o impacto do câncer, reconhecendo sua complexidade biológica e promovendo uma abordagem mais analítica na luta contra a doença.

Palavras-chave: Câncer; Quimioterapia; Células CAR-T.

ABSTRACT: The human body contains several cells with specific and unique functions, generated in the bone marrow. Errors during DNA replication can result in mutations, leading to the development of cancer. Oncology highlights that people respond differently to treatments due to genetic, environmental and lifestyle factors. Estimates for Brazil indicate a high number of new cancer cases for the three-year period from 2023 to 2025, with emphasis on the need for personalized and effective approaches. Cancer is a complex problem, not limited to genetic mutations, but also to a network of biological and epigenetic factors interacting in complex ways. Chemotherapy is a treatment that aims to eliminate cancer cells by affecting the patient's body, with different forms of administration and side effects. CAR-T cells are developed from the patient's T cells, genetically modified to attack the cancer-specific antigen, showing potential as an innovative therapy. A comparative study between CAR-T therapy and chemotherapy aims to evaluate their side effects and therapeutic potential, contributing to future clinical decisions and advances in cancer treatment.

protocols. The synergy between the mechanisms of action of chemotherapy and CAR-T cell therapy could enhance clinical results. They suggest that the combination of these therapies can overcome individual limitations, offering a more robust and long-lasting response. This research aims to address the impact of cancer, recognizing its biological complexity and promoting a more analytical approach in the fight against the disease.

Keywords: Cancer; Chemotherapy; CAR-T Cells.

1 INTRODUÇÃO

No corpo humano há diversas células com suas funções que são específicas e únicas para cada célula, que são geradas na medula óssea, então se houver erros durante sua replicação do DNA, significa que o erro se transformou em uma mutação, que essas mutações serão passadas adiante em suas replicações, e essa mutação é o que chamamos de câncer.

Mas baseada na oncologia a ideia de que os cânceres não são todos iguais, pois as pessoas tendem a responder de formas diferentes aos tratamentos devido a vários fatores tais como, características genéticas, ambientais e estilo de vida.

Para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, 483 mil se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma.

Anteriormente, os tratamentos eram padronizados, como quimioterapia e radiação, com efeitos colaterais e resultados variados. Hoje, porém, esta abordagem médica é cada vez mais adaptável, enfatizando a personalização, a eficácia e a especificidade.

A análise detalhada de Gilbertson R.J. (2011), oferece uma série de reflexões essenciais sobre como muitas vezes tornamos o problema do câncer excessivamente simples. Em um contexto onde as mutações genéticas são frequentemente vistas como a solução para entender a doença, é crucial reconhecer que a realidade é extremamente mais intrincada. O câncer não se resume apenas a mudanças genéticas; ele é moldado por uma complexa rede de fatores biológicos e epigenéticos que interagem de maneiras surpreendentes. Essa abordagem simplista, presente tanto no meio acadêmico quanto na sociedade, diminui a profundidade do assunto e pode trazer repercussões sérias na pesquisa e nos cuidados com os pacientes.

O câncer é um tema que precisa ser analisado, reconhecendo sua complexidade biológica. Cada diagnóstico carrega uma história multifacetada. A divisão celular determina a natureza das células do corpo, podendo ocorrer erros genéticos que são passados para as células-filhas. A mutação dessas células cancerosas é replicada, resultando em um tumor com um conjunto único de variantes genéticas.

A quimioterapia é uma forma de tratamento que utiliza medicamentos para eliminar as células cancerosas, afetando diretamente o corpo do paciente. Existem cinco maneiras de utilizar a quimioterapia: terapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, terapia primária, quimioterapia por indução e quimioterapia de combinação. O tratamento atua interrompendo diferentes fases do ciclo celular, sendo dividido em ciclo celular de fase específica e não específica. A administração é geralmente feita por via intravenosa, com diferentes métodos de aplicação. Os efeitos colaterais da quimioterapia estão relacionados à sua capacidade de afetar células saudáveis, podendo causar efeitos adversos em áreas como células sanguíneas, folículos capilares e do trato digestivo. Esses efeitos variam de acordo com o tipo e dose de tratamento, além da resposta individual do paciente.

As células CAR-T são produzidas a partir das células T do paciente e cultivadas em laboratório usando a técnica de aférese. Esse processo envolve a coleta de sangue do paciente, separação das células T das outras, cultivo em meios de cultura e modificação genética para expressar o receptor CAR que reconhece o antígeno específico do câncer. Após a ampliação e treinamento das células modificadas, elas são inspecionadas para garantir a qualidade antes de serem administradas no paciente. A coleta de leucócitos envolve técnicas de separação específica das células

T, enriquecimento com vetores virais e transferência gênica para preparar as células para a infusão intravenosa. As células são congeladas, enviadas ao local de tratamento, descongeladas e finalmente administradas no paciente.

Este estudo tem como objetivo uma análise comparativa dessas terapias, além de descrever os efeitos colaterais e avaliar o potencial da terapia CAR-T e da quimioterapia. Essa investigação tem o intuito de contribuir para futuras decisões clínicas, promovendo um estudo analítico nos avanços para os protocolos de tratamento na luta contra o câncer.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O CORPO HUMANO

Há mais ou menos 300 anos o Robert Hooke descobriu um certo material vegetal, que por sua vez começou a dar início a sua pesquisa de amostra de vegetais e animais (THIBODEAU, 2002).

Após alguns estudos viu-se uma semelhança, todos compõem de células, fazendo com o que a biologia se tornasse mais moderna. O corpo humano é um sistema tão complexo de células, que em sua formação é composta por mais de trilhões de células (THIBODEAU, 2002).

Desde o desenvolvimento de embrião, na gestação, a formação do corpo do embrião segue por várias etapas em suas células, mas isso só acontece entre o 3º e 4º mês de gestação. O início do processo começa pela hematopoiese, (explicar o processo), em primeira instância ela ocorre ao longo da aorta, mas ela vai sendo assumida pela medula óssea, e fica sendo a principal fornecedora de células até a fase adulta (DINIZ, 2015).

A medula óssea diferencia-se entre medula óssea vermelha e medula óssea amarela, sendo mais abundante em células adiposas. Já a medula vermelha, trata-se de produzir as células como, hemácias, macrófagos, monócitos, células dendríticas, plaquetas, linfócitos B e T, e células NK (SALES, 2024).

Já na corrente sanguínea as células produzidas pela medula vermelha, tem algumas características, após saírem da medula, tais como, não poder se multiplicar, funções pré-estabelecidas e tempo de vida (SALES, 2024).

Figura 1: Mapa mental sobre o tempo de vida das células.



Fonte: Própria, 2024.

Assim como as células têm as funções pré-estabelecidas, elas também têm sua programação para o caso de serem infectadas ou células cancerosas, como a apoptose e a necrose (DINIZ, 2015).

Uma das principais diferenças entre apoptose e necrose é a sua forma de morte celular. A própria célula já tem em sua programação sua morte programada, ou seja, apoptose, já se for por uma morte por lesão será a necrose (DINIZ, 2015).

Iremos separar as duas entre forma organizada (apoptose) e forma desorganizada (necrose). A necrose é quando a forma de morte, lesão física ou por substâncias químicas tóxicas, a célula danificada, entra em um estado de removem o conteúdo de dentro, enquanto morrem, pois quando a membrana já foi rompida pelos fatores externos, a célula fica descontrolada, por que seu núcleo e organelas não podem controlar nada dentro da célula, então a forma da necrose é por inchamento e de evasão por buracos feitos na membrana, provocando uma resta imune de inflamação gerados pela célula morta (DINIZ, 2015).

A apoptose é um processo já programado na célula, então a forma de morte é mais elaborada, sendo ela da seguinte forma, na apoptose a célula se incha com várias bolhas, protusões, e na parte do núcleo e as outras organelas são fragmentadas e no final se separam em bolhas com uma camada de membrana e liberam sinais para as células de fagocitose (sistema imune) comerem, o que possibilita as células como macrófagos comerem as células morte é uma molécula lipídica, fosfatidilserina.

Adentrando mais sobre a apoptose e resumindo numa frase, algumas células precisam ser deletas para que manter o equilíbrio, mantendo o ciclo do corpo, seja o equilíbrio de vida da célula após cumprirem sua função ou para formar novas células. Sobre a importância da apoptose envolve no desenvolvimento enquanto embrião, pela mesma razão da sua formação, pois para o embrião se tornar um feto foi passado por diversas mudanças, caso essas apoptoses, para cada semana do embrião os membros têm a desenvolver então o caso da apoptose nesse requisito específico é para o crescimento do feto, pois se a apoptose for incompleta pode como exemplo, poderia ter mãos com membranas entre os dedos ou, talvez, mãos em formato de pá, sem dedo algum (DINIZ, 2015).

Já citado no início sobre a necrose e a apoptose caso seja infectada por células cancerosas, a apoptose ele revela que quando a o caso tem-se o programado, mas pelo outro lado quando é o DNA será na tentativa de reparação, mas senão morte, mas e se o DNA falhar em morrer pois está danificado, gera no final o câncer. As células do câncer antes de nascerem, desenvolvem sinalizações para evitar a apoptose (DINIZ, 2015).

A apoptose para o sistema imune tem um papel chave, caso alguma célula do corpo apresente uma reação diferente, são rapidamente eliminadas. (células auto-reativas) (DINIZ, 2015).

2. 2 INFLAMAÇÃO: O QUE CONTROLA SEU INÍCIO?

A inflamação, o processo inicial procede pelo aumento do fluxo sanguíneo, dilatação capilar, infiltração de leucócitos e produção de mediadores. Para causar uma inflamação é preciso de um estímulo, após o estímulo serão realizadas três fases: resposta vascular, resposta celular e mediadores, no corpo acontece simultaneamente, mas para entendimento prosseguiremos assim (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Quando há um estímulo, o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular é iniciada pelas células do tecido lesionado, a inflamação tem cinco características que são conhecidas como resposta inflamatória ou cinco sinais cardiais, são: dor, calor, rubor, tumor(edema) e perda de função (SUGIMOTO, M. A.,2016).

A primeira fase, a resposta vascular, é a vasoconstrição, acontece por que há uma descarga adrenérgica no momento, por que o nosso corpo no momento da lesão vai se preocupar com a perda excessiva de sangue, então essa vasodilatação seria uma resposta reflexa a lesão. Depois os macrófagos presentes no tecido liberam histamina, que é um potente vasodilatador, sendo então explicado o por que temos: calor, rubor e tumor(edema), no local. Além disso, a vasodilatação serve para aumentar a quantidade de oxigênio no local, pois no vaso que está lesionado passa uma hemácia por vez, então com tudo isso acontecendo no local haverá um aumento significativo de hemácias no local, assim havendo mais oxigênio e nutrientes para reposição celular. Considerando que há uma lesão, o corpo vai eliminar aquilo que está lesionando o corpo, mas também acaba por lesar células do nosso corpo, então mesmo sendo uma inflamação, sendo ela pequena ou grande, é tudo uma questão de troca ou substituição, pois ao decorrer da inflamação veremos e vimos, que as células lesionadas serão substituídas por novas células (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Em seguida, precisa se fazer mais fibrinogênio para chegar ao tecido lesado, para que ao entrar em contato com o tecido se transforma em fibrina, formando uma capa em volta do local inflamado, compartimentando essa inflação, pois caso haja um foco infeccioso nesse tecido, vai evitar que chegue em outros locais do corpo, além de impedir que os mediadores inflamatórios que estão no local, cheguem em outros tecidos e realizem uma reação inflamatória. Além disso, a vasodilatação que está ocorrendo terá um afastamento de células endoteliais, gerando buracos na parede endotelial, que será importante na resposta celular da inflamação (SUGIMOTO, M. A.,2016).

A segunda fase, resposta celular, o neutrófilo como vimos anteriormente está presente na corrente sanguínea, entretanto estamos falando de uma lesão, então como o neutrófilo chegará no tecido lesado? Graças a vasodilatação e algumas mudanças nos neutrófilos que vão apresentar também. Ou seja, tanto neutrófilo quanto as células endoteliais vão passar a expressar proteínas que irão fazer os neutrófilos se agarrarem no tecido endotelial. Essas proteínas é que vão fazer com que os neutrófilos passem na parede da lesão, esse processo é chamado de migração/marginação. Assim que o neutrófilo se adere à parede do endotélio, ele começa a rolar, chamando isso de rolamento. E chega num momento que o neutrófilo para de rolar e se agarra com mais força ao tecido endotelial, feito isso o neutrófilo fará diapedese para que o mesmo saia da corrente sanguínea e entre para dentro do tecido lesado, essas proteínas, selectina e integrina, serão a alavanca para que os neutrófilos junto com as fibras do próprio tecido puxem para dentro, e é nesse ponto que a vasodilatação será importante, junto com os buracos citados anteriormente no tecido, a vasodilatação junto com as proteínas irão empurrar o neutrófilo para dentro, fazendo a fagocitose e eliminando o que esteja causando lesão (SUGIMOTO, M.

A.,2016).

Após passar cerca de 24 horas depois do início da inflamação, os monócitos chegam no local e farão diapedese também, se transformando-os em macrófagos após entrarem no tecido, sendo então diferenciados em dois tipos, macrófago M¹ e macrófago M². O macrófago M¹ terá mesma função do neutrófilo, mas por ser um macrófago no combate a inflamação durará mais e fagocitará mais. No final desse processo essa inflamação teremos várias células mortas e muitas substâncias mortas no local, agora caberá o macrófago M² fazer uma limpeza no local, sendo um verdadeiro desbridamento fisiológico (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Sobre a terceira fase, mediadores inflamatórios, a maioria dessas substâncias são vasodilatadoras, como a histamina, e quimiotáticas, sendo uma substância que tem o poder de chamar mais células imunológicas para o local da lesão. Dividiremos os mediadores em três partes: Derivados do plasma, que serão fatores que estarão dissolvidos no plasma e vão agir na inflamação; Derivados de células, que serão substâncias que as próprias células produzirão; e Eicosanoides que são fosfolípidios (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Os derivados do plasma, teremos a bradicinina, uma substância vasodilatadora, e os derivados do sistema do complemento, é uma parte muito importante do sistema imunológico, apesar de ser chamado assim, as substâncias do sistema do complemento serão muito quimiotáticas e também tem poder de grudar nos patógenos, além de fazer com que os neutrófilos e macrófagos enxergarem melhor os patógenos para fazer fagocitose (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Já os derivados das células, teremos a histamina que como dito anteriormente é produzida pelos macrófagos e basófilos, além de ser vasodilatadora. Tanto a histamina quanto a bradicinina têm ações muito parecidas, mas a bradicinina tem como sinal de causar dor no local, teremos também a participação do óxido nítrico que são produzidos pelos macrófagos e outras células, sendo também vasodilatadores, além de termos citocinas e quimiocinas que também são produzidas pelos macrófagos, mas são bastante quimiotáticas (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Agora sobre os eicosanoides, é um fosfolípido, que está na membrana celular como uma bicamada, durante a inflamação teremos várias células mortas e perda de fosfolípidios no meio do tecido, pois ficam soltos e dispersos pelo fluido do tecido, então a fosfolipase A² transformará os fosfolípidios dispersos em ácido araquidônico, sofrerá a ação de três enzimas: a Lipoxigenase (LOX) que fabricará leucotrienos, sendo extremamente quimiotáticos; Cicloxigenase (COX), sendo dividido em COX¹ e COX², tanto a COX¹ quanto a COX² estarão produzindo prostaglandinas, que é uma substância capaz de induzir dor por irritarem as terminações nervosas locais e também febre por agirem diretamente no hipotálamo, e teremos a ação da enzima Tromboxano sintase, que terá um papel muito importante na cascata de coagulação (SUGIMOTO, M. A.,2016).

Ao final da inflamação, depois de eliminado o estímulo que estava causando a lesão e os patógenos fagocitados, sobrarão inúmeras células mortas, tantas bactérias quando nossas células, então o que resta é a limpeza do local, sendo o limpador o macrófago M² e reparação do local (SUGIMOTO, M. A.,2016).

2. 3. O QUE SABEMOS SOBRE O CÂNCER?

Segundo o artigo de Gilbertson R. J. (2011) “Uma explicação é que, embora classificar os cânceres seja relativamente simples, entender a base da heterogeneidade do câncer é complexo. Ao longo dos anos, nos tornamos bastante proficientes em catalogar o câncer de acordo com padrões de epidemiologia e patologia. Cada câncer é reconhecido por ocorrer em uma idade específica, mais frequentemente em um sexo do que em outro, e tem uma morfologia específica, geralmente semelhante ao tecido de origem.”

O crescimento dos cânceres infelizmente é uma questão não tão simples quanto parecer ser, pois requer interferências históricas com base na composição dos tumores excisados. Ou seja, precisa de dados coletados, por exemplo: quando o tumor acaba na mesa de espécimes, fornece um registro sub-reptício, do crescimento do tumor, pois o crescimento do tumor é quase sempre impraticável (GRAHAM, 2017). O entendimento que temos sobre o câncer em outras palavras, seria uma mutação do nosso DNA, isso é o que geralmente é mencionado quando se fala sobre, mas há muito mais do que só uma simples mutação, por exemplo: marcas epigenéticas (metilação do DNA); perdas ou amplificação cromossômica ou de parte de cromossomos em larga escala. No nosso corpo temos várias células, e essas células são geradas na medula óssea, sendo assim o câncer também surgiu assim, mas o procedimento em relação ao câncer é uma replicação do DNA que deu erro e se transformou em uma mutação, câncer (GRAHAM, 2017).

Ao saber disso, a divisão celular do nosso corpo, são determinadas na medula óssea, e isso dita como serão as células do nosso corpo, então cada divisão celular, pode haver erros como citado acima, e dessa mutação serão introduzidos nos genomas das células-filhas, em sua replicação, ou seja, serão clonadas, e todas as células do tumor, câncer, carregarão da primeira célula cancerosa, enquanto os subclones que surgirão posteriormente serão identificáveis através pelo compartilhamento de um conjunto único de variantes (GRAHAM, 2017).

Mas esse não o único meio de “gerar” o câncer, há um outro meio que molda o genoma do câncer, que se chama: seleção evolutiva. Essa seleção evolutiva é muito parecida com a teoria evolutiva de Darwin, onde o mais forte prevalece e dissemina sua espécie, a seleção evolutiva do câncer se refere à situação em que um grupo de células dentro do tumor é evolutivamente “favorecido” em relação a outro, de modo que as células favorecidas têm mais descendentes em relação ao outro grupo. Mas o favorecimento é o resultado da evolução de uma nova característica fenotípica, fazendo com que fique mais adaptativa ao microambiente. Mutação e seleção, são duas combinações funcionais, pois juntas fazem com que a nova mutação possa produzir uma nova característica adaptativa, e, portanto, alavancar a seleção evolutiva, o ao contrário também se faz eficiente, pois se uma nova seleção evolutiva for encontrada, significa que uma mutação preexistente que se tornar adaptativa (GRAHAM, 2017).

Ao longo do tempo que se passa o tumor, as células se acumulam, evoluem e progridem a doença. Como dito anteriormente, o câncer é um acúmulo de mutações oncogenes, de modo que se torna irregular e invasivo. A célula de origem, progênie, acumula mais mutações e pressões seletivas, impulsionando a evolução clonal. Acabando por se espalhar pelo órgão e metastizar, fazendo com que o câncer avance, se tornando mais difícil para se curar (GRAHAM, 2017).

O câncer tem cura? Ser for detectado cedo ou numa fase inicial, pode sim, ter cura. Mas os cânceres em fase inicial são tão menores, então mais propensos a serem removidos cirurgicamente ou a encolher com terapias, mas a maioria dos casos é

impossível detectar o câncer em estado inicial (ROY, 2016).

Na medicina personalizada em oncologia, o câncer e as pessoas que tem, respondem de maneiras diferentes aos tratamentos devidos a vários fatores tanto genéticos quanto ao estilo de vida. Antes os tratamentos eram utilizados tratamentos padrões como quimioterapia e radioterapia, com alguns efeitos colaterais e resultados significativos. Mas atualmente essa medicina vem se tornando cada vez mais versátil, tornando-se mais personalizada, eficaz e direcionada. Com o avanço da tecnologia a análise do DNA das células cancerígenas, elevou o tratamento do câncer, graças a estudos contínuos. Intensificando mais a identificar mutações genéticas que impulsionam o tumor; quantificar a carga mutacional, o que pode levar a descoberta da resistência aos medicamentos de tratamento, assim desenvolver medicamentos direcionados e específicos para o câncer (ROY, 2016).

2. 4. QUIMIOTERAPIA:

Terapia Adjuvante: É uma terapia projetada para eliminar células que se propagam, sendo administrada após a cirurgia, sozinha ou com radiação.

Quimioterapia Neoadjuvante: Serve para ser utilizada antes da cirurgia para codificar um tumor, sendo acompanhado da radioterapia.

Terapia Primária: Utiliza-se essa terapia quando há somente leucemias ou linfomas. Além disso, também é utilizada para outros tipos quando não a chance de recuperação, para então ser utilizada como forma de controle dos sintomas.

Quimioterapia por indução: Esse tipo de terapia se usa como primeira opção de terapia.

Quimioterapia de combinação: Como o próprio nome diz, é uma combinação de uso de um ou mais agentes quimioterápicos, potencializando o tratamento.

O funcionamento da quimioterapia é devido ao fato de afetar o corpo diretamente, pois se concentram e interrompem as diferentes fases do ciclo celular. Sendo dividida em duas partes, ciclo celular de fase específica e ciclo celular de fase não específica (CALVAGNA, 2009).

A ciclo celular de fase específica se aplica nas fases G1, S, G2 ou M, ou seja, afetam as células que estão em alguma divisão, sendo mais efetivo em tumores em crescimento ativo. São administrados de forma mínima e continuamente, pois esses medicamentos exercem efeitos citotóxicos durante as fases. Temos como exemplos: antimetabólicos; alcaloides de planta de Vinca e vários agentes como asparaginase e dacarbazina (CALVAGNA, 2009).

Já o ciclo celular de fase não específica atua especificamente nas células em divisão ou em estado de repouso, pois esse tipo de fase não específica atua em todas as fases do ciclo celular, mas só podem ser administrados como uma única injeção. Por exemplo: agentes alquilantes; antibióticos antitumorais; nitrosureias; medicamentos hormonais e esteroides e vários agentes como procarbazina.

Na administração é geralmente utilizado a via intravenosa, tanto por meio de cateteres, portas e bombas. Há vários tipos de métodos quimioterápicos, como: via oral; injeção intermediária; via intramuscular; via subcutânea; via intralesional e via tópica (CALVAGNA, 2009).

Os efeitos contrários na quimioterapia é devido ao fato que a quimioterapia em si tende a matar células tanto cancerígenas quanto saudáveis, então os efeitos estão interligados a forma de tratamento, pois ocorrem em áreas onde as células se dividem rapidamente, destas incluem: células sanguíneas; células de folículos capilares; células cutâneas; células do trato reprodutivo e digestivo (CALVAGNA, 2009).

Para cada ação há uma reação, isso inclui os efeitos secundários, pois dependerão do tipo e da dose do tratamento e a reação do corpo do indivíduo (CALVAGNA, 2009).

2. 5. TERAPIA CAR-T

As produções das células CAR-T são derivadas das células T e produzidas em laboratório. Pela técnica aférese, onde o processo de obtenção é feito a partir da coleta do sangue do paciente, o sangue é separado por uma máquina, onde separar as células T das outras células e pelo mesmo processo de obtenção é o processo de devolução. As células T são cultivadas em meios de cultura, sendo fornecido todo o tipo de necessidade para a multiplicação das mesmas (BIANCHINI C.I., 2024).

Após o processo de cultura para ampliação, são modificadas geneticamente para passarem pelo receptor do antígeno quimérico (CAR), através de vetores virais modificados, pois em sua essência o CAR tem de reconhecer o antígeno específico nas células do câncer. Então, após tudo, a obtenção, cultura, expansão e treinamento, são cuidadosamente inspecionadas para garantir, as melhores células CAR-T e fazer sua função nos pacientes (BIANCHINI C.I., 2024).

Sendo mais técnica e específica o processo de coleta de leucócitos se inicia com a leucaférese, sendo uma separação específica das células T, sendo pelos gradientes de densidade, divisão celular por tamanho e densidade, fazendo com que eliminem todas as células, ou melhor descartam as células indesejadas e isolam os linfócitos. Passando pela etapa de incubação enriquecidas com vetores virais que codificam o CAR, penetrando nas células T e introduzem o RNA do CAR (SOARES P. E. J., 2022). Sendo feita a transferência gênica nas células, é realizado o processo de expansão preparado com um produto de infusão intravenosa em *ex vivo*. Para ser administrada no paciente as células são congeladas e mandadas ao local de tratamento, onde está o paciente, que então são descongeladas e administradas no paciente (SOARES P. E. J., 2022).

3 METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica, utilizou-se de artigos e pesquisas sobre o tema retratado foi selecionada para proporcionar uma interpretação contextualizada e abrangente das pesquisas existentes sobre a análise crítica das terapias com células CAR-T e quimioterapia em pacientes oncológicos. Permite uma discussão detalhada sobre a fim de descrever o determinado assunto com análise teórica e com o objetivo de enriquecer as informações deste tratamento.

Critérios de Inclusão e Exclusão foram incluídos na análise artigos científicos e ensaios clínicos publicados nos últimos vinte anos (2004-2024), em inglês, português e espanhol que focaram na aplicação e resultados da terapia com células CAR-T e quimioterapia em pacientes oncológicos. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e relatos de caso. Excluíram-se revisões de literatura, editoriais e estudos que não apresentassem dados primários.

Fontes de dados e estratégia de busca a pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico e Scielo, escolhidas por sua relevância e abrangência no campo da oncologia e terapias inovadoras como a CAR-T e a quimioterapia. A estratégia de busca utilizou uma combinação de palavras-chave e termos MeSH, quando aplicável, incluindo terapia com células CAR-T; quimioterapia; imuno-oncologia, e seus equivalentes em português, inglês e espanhol.

Ano/Período	Evento/Descoberta	Descrição
Século XVII	Descoberta da célula (Robert Hooke)	Início do estudo das células como unidades básicas dos seres vivos, com análise de materiais vegetais e animais.
Século XIX	Associação entre inflamação crônica e câncer (Rudolph Virchow)	Observação de que a inflamação crônica pode promover o desenvolvimento tumoral.
2004	Avanços na quimioterapia para tumores sólidos	Estudos destacam a eficácia variável da quimioterapia em cânceres sólidos, com limitações significativas, como baixa sobrevida em glioblastomas.
2011	Reflexão crítica sobre a heterogeneidade do câncer (Gilbertson R. J.)	Enfatiza a complexidade do câncer, destacando que ele vai além de mutações genéticas, envolvendo fatores epigenéticos e biológicos interligados.
2016	Resolução da inflamação e impacto no câncer (Sugimoto et al.)	Identificação dos mecanismos da inflamação crônica que podem causar danos ao DNA e influenciar o crescimento tumoral.
2017	Evolução clonal do câncer (Graham et al.)	Introdução do conceito de seleção evolutiva em células tumorais, destacando a sobrevivência de subclones mais adaptados.
2018	Taxas de sucesso da terapia CAR-T em leucemia linfoblástica aguda (Maude et al.)	Taxa de remissão de 81% em pacientes tratados com células CAR-T, comparada a 50-70% com quimioterapia.
2021	Eficácia limitada das CAR-T em tumores sólidos (Schumacher et al.)	Estudos apontam desafios, como microambiente tumoral imunossupressor e heterogeneidade dos tumores sólidos.
2024	Comparação entre CAR-T e quimioterapia (Bianchini et al., Soares et al.)	Avaliação das vantagens, desafios e custos das duas terapias, destacando o potencial de integração para tratamentos mais eficazes e personalizados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO – DISCUTI OS ARTIGOS SELECIONADOS E COMPARA OS ARTIGOS SELECIONADOS

Para compreender a complexidade e as diversas abordagens no tratamento do câncer, é essencial explorar e comparar os insights oferecidos por diferentes estudos científicos. Neste texto comparativo, serão analisados artigos que abordam o seguinte tema: a comparação entre as terapias de células CAR-T e a quimioterapia. Cada um desses temas oferece uma perspectiva única sobre como a pesquisa avançada está moldando o diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer.

4.1 COMPARAÇÃO ENTRE AS TERAPIAS DE CÉLULAS CAR-T E QUIMIOTERAPIA

4.1.1 Células CAR-T na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Estudos clínicos mostraram uma alta taxa de resposta da LLA tratada com células CAR-T. No artigo de Maude et al. (2018), publicado no New England Journal of Medicine, a taxa de remissão total de LLA foi de 81%. Em comparação, as taxas de remissão para o tratamento padrão do LLA com quimioterapia variaram entre 50% a 70%, segundo o estágio da doença e protocolo utilizado (National Cancer Institute, 2021).

4.1.2 Células CAR-T em Tumores Sólidos

A eficácia das células CAR-T em tumores sólidos parece ainda ser limitada. No estudo descrito por Schumacher et al. (2021), publicado na Nature Medicine, a taxa de resposta dos CAR-T em tumores sólidos, como glioblastoma e o câncer de pulmão maior de células não pequenas, foi mostrada como 10% a 20%. Esse número é muito inferior do que em LLA, devido às dificuldades com os alvos antigênicos específicos e como a heterogeneidade tumoral e o microambiente desfavorável desses tumores.

4.1.3 Dados de quimioterapia nos tumores sólidos

A quimioterapia, mesmo sendo um tratamento oncológico amplamente aplicado até o momento, parece ter uma eficácia bastante variável dependendo do tipo de tumor que foi estudado. Para o câncer de pulmão de células não pequenas, por exemplo, a taxa de resposta ao tratamento com quimioterapia foi aproximadamente 30% a 50% e a sobrevida global em cinco anos foi 15% a 20%, que foram dependentes dos estágios e tratamentos a que os pacientes foram submetidos (American Cancer Society, 2020) e em glioblastoma, a quimioterapia com temozolomida não teve mais que 5% a 10% de sobrevida em cinco anos (Stupp et al., 2005).

4.2.1 Efeitos adversos e Toxicidade

4.2.2 Efeitos adversos da Terapia CAR-T

A principal toxicidade das células CAR-T é a síndrome de liberação de citocinas (CRS), que pode ser fatal em situações graves. O estudo de Lee et al. (2014), publicado no Journal of Clinical Oncology, mostrou que a CRS pode ocorrer em até 40% a 50% dos pacientes tratados com CAR-T para LLA (leucemia linfoblástica aguda). A neurotoxicidade pode ser observada em aproximadamente 30% dos casos. No entanto, esses efeitos podem ser manejados por intervenções específicas e, além disso, a

terapia com células CAR-T é tida como mais específica, uma vez que as células CAR-T atuam predominantemente nas células tumorais e causam menos danos às células normais.

4.2.3 Efeivações adversas da Quimioterapia

Os efeitos colaterais da quimioterapia são bem conhecidos e incluem náuseas, vômitos, perda de cabelo, toxicidade gastrointestinal e imunossupressão. De acordo com o estudo de Tannock et al. (2004), os efeitos colaterais com gravidade ocorrem entre 50% a 80% dos pacientes que foram quimioterápicos, dependendo do tipo de fármaco e da dosagem. Portanto, os pacientes em tratamento quimioterápico frequentemente necessitam de fármacos adicionais para o controle dessas reações adversas, os quais aumentam o custo do tratamento e a complexidade do mesmo.

4.3.1 Desafios e Limitações

4.3.2 Desafios das Células CAR-T

Conforme sugere o artigo de Maude et al. (2018), um dos maiores desafios da terapia CAR-T em tumores sólidos é a ausência de um alvo antigênico específico. Nas neoplasias hematológicas, tal como a LLA, as células de tumorismo expõem marcadores antigênicos muito bem definidos que podem ser atacados pelas células CAR-T. Entretanto, nos tumores sólidos como o glioblastoma e o câncer pulmonar, esses antígenos são difíceis de caracterizar e a heterogeneidade das células de tumorismo não favorece a terapia. Ademais, o microambiente tumoral é, muitas vezes, imunossupressor, dificultando a infiltração das células CAR-T e reduzindo sua eficácia (Schumacher et al., 2021).

4.4.1 Custo e Acessibilidade

4.4.2 Custo das Células CAR-T

O custo da terapia com células CAR-T representa um dos maiores obstáculos à sua divulgação. O custo pode ser alterado, mas para uma média o tratamento varia de \$373.000 para \$1.000.000 nos Estados Unidos, conforme demonstrado por uma variedade de estudos clínicos (Lindberg et al., 2017). Isso limita o acesso para muitos pacientes, especialmente aqueles sem cobertura de seguro de saúde ou aqueles em países com menos recursos.

4.4.3 Custo da Quimioterapia

Para a quimioterapia, pela condição de um tratamento bem estabelecido, é bem mais acessível a esta terapia das células CAR-T. O custo da quimioterapia varia conforme o medicamento, mas, de modo geral, é perfeitamente menor, apesar de a situação poderá variar quando o paciente necessita de tratamento continuado ou combinação de fármacos.

A terapia a partir das células CAR-T é uma abordagem nova de eficiência para certo tipo de doenças hematológicas como a LLA, com taxa de remissão de até 81% (Maude, 2018). Porém, para os tumores sólidos, a terapia enfrenta desafios com taxas de resposta mais baixas de 10%-20% (Schumacher et al., 2021). Os seus efeitos colaterais

da CAR-T, como a síndrome de liberação das citocinas, são altos, mas controláveis, enquanto a quimioterapia continua a ser efetiva para muitos tipos de câncer, embora num alto custo do efeito adverso, atingindo as células tumorais e células saudáveis.

O custo alto da CAR-T e a dificuldade em achar os alvos antigênicos para os tumores sólidos constituem restrições significativas que devem ser ultrapassadas com mais pesquisa e desenvolvimento. A quimioterapia, embora acessível, tem um limite para a eficácia e resistência em se ter o tratamento. O futuro da Oncologia provavelmente incluirá uma combinação de abordagens, incluindo CAR-T, quimioterapia e outras terapias para melhorar os resultados clínicos e reduzir os efeitos adversos.

4.5.1 Inflamação no Microambiente Tumoral

A inflamação crônica é uma resposta imune sustentada que não se resolve e tem sido associada a muitos tipos de câncer. Um dos primeiros a observar que a inflamação crônica pode ser um fator contribuinte para o câncer foi Rudolph Virchow no século 19. Ele sugeriu que o infiltrado imunológico (células do sistema imunológico) que pode ser encontrado característico de áreas inflamadas pode estar promovendo o desenvolvimento do tumor. Alguns vírus e bactérias podem causar inflamação crônica o que, por sua vez, aumenta o risco de câncer. Portanto, os vírus, como vírus Epstein-Barr (EBV), papilomavírus humano (HPV) e vírus hepatite B que podem aumentar o risco de linfoma, câncer cervical e câncer de fígado, respectivamente. As bactérias, como *Helicobacter pylori* (que está associada com câncer gástrico) e *Fusobacterium nucleatum* (que é associado com câncer de colo retal), causam inflamação que promove o desenvolvimento de câncer. Os patógenos podem causar mutações no DNA das células, modificando o ciclo celular e resultando numa diminuição dos mecanismos de defesa contra o tumor. A inflamação não só causada por infecção mas também por fatores ambientais ou do estilo de vida, tais como tabagismo, poluição do ar, obesidade, e diabetes, pode aumentar o risco de câncer. Os fatores ambientais ativam a inflamação no corpo, o que o longo do tempo resulta em danos ao DNA e desenvolvimento de células cancerígenas. Durante a inflamação, os radicais livres (espécies reativas de oxigênio - ROS) e as citocinas inflamatórias são liberadas pelas células do sistema imunológico e podem causar danos ao DNA que aumenta o risco de câncer. É importante saber que o corpo pode produzir ferro em excesso durante a inflamação crônica, o que pode ser tóxico para as células e promover instabilidade genética. Genes que são ativados durante a inflamação crônica promovem o crescimento descontrolado das células tumorais. Como já foi mencionado, tal ambiente promove a proliferação e sobrevivência das células cancerígenas.

4.6.1 Resistência aos Medicamentos

As drogas citotóxicas danificam o DNA, provocando a morte de numerosas células normais assim como de células neoplásicas. Os antimetabólitos - como a fluoruracila e o metotrexato - são fase-específicos para o ciclo celular e não têm uma relação linear dose-resposta. Por outro lado, outras drogas (como os ligantes cruzados de DNA, ou seja, os agentes alquilantes) têm uma relação linear dose-resposta e matam mais células cancerígenas em alta dose, em doses altas os agentes de ligação cruzada de DNA danificam a medula óssea.

Drogas únicas podem curar tipos específicos de câncer (como o coriocarcinoma, leucemia pilosa). Entretanto, mais comumente, empregados os esquemas de múltiplas drogas que empregam drogas com diferentes mecanismos de ação e perfis de toxicidade de forma a potencializar a eficácia, reduzir a toxicidade farmacológica e

diminuir a probabilidade de resistência. Estes esquemas levam a taxas de cura substanciais (por exemplo, leptospirose, câncer de testículo, linfomas e, com menos frequência, tumores sólidos como cânceres pulmonar e nasofaríngeo). Os esquemas de múltiplas drogas normalmente são administrados como ciclos repetidos de uma combinação fixa de fármacos. O intervalo entre os ciclos deverá ser o mais curto que permita recuperação do tecido normal. Infusões contínuas podem potencializar a morte celular com alguns fármacos específicos às fases do ciclo celular (por exemplo, fluoruracila).

Para cada paciente, a probabilidade de efeitos colaterais adverso grave deve ser medida em relação à probabilidade de benefícios. A função do órgão alvo deve ser determinada antes da administração dos fármacos, que têm efeitos tóxicos em razão desse órgão. Pode ser necessário modificar a dose ou excluir alguns fármacos em pacientes com doenças pulmonares crônicas (por exemplo, bleomicina), insuficiência renal (por exemplo, metotrexato), ou disfunção hepática (taxanos) ou córea cardíaca (daunorrubicina, ciclofosfamida)

4.7.1 Efeitos Colaterais da Quimioterapia

O tratamento quimioterápico é um tratamento bastante comum para o câncer, mas pode causar múltiplos efeitos colaterais, principalmente porque atua tanto nas células cancerosas como nas saudáveis, em especial nestas últimas nas células que têm rápida taxa de divisão. Estes efeitos colaterais variam dependendo da pessoa, do tipo do medicamento quimioterápico, da dosagem e da resposta do organismo. Aqui estão alguns efeitos colaterais mais comuns: Fadiga: O cansaço extremo é um efeito bastante comum e pode durar dias ou meses. Pode ser mais intenso que o cansaço habitual. Ajuda a lidar com o mesmo descansar, ter uma rotina leve de atividades e alimentação saudável. Náuseas e Vômitos: A maioria dos medicamentos quimioterápicos causam náuseas e vômitos devido a irritação à mucosa gástrica. Medicamentos antieméticos e alterações nos hábitos de alimentação (como a comida em pequenas quantidades durante o dia, evitando alimentos gordurosos) podem ajudar a controlar estes sintomas. Dor: A quimioterapia pode causar dor nos nervos, boca, dor de cabeça e nas musculares. Para o alívio da dor o médico pode receitar medicamentos ou terapia de suporte. Perda de cabelo (Alopecia): O efeito colateral da perda de cabelo é um dos mais comumente visto, mas geralmente é transitório. O cabelo tende a crescer de novo quando o tratamento for terminado. Algumas medidas, como o uso de shampoos de efeito suave e o corte do cabelo curto, podem ajudar a lidar com esta perda. Supressão da Medula Óssea: A quimioterapia pode diminuir a produção de células sanguíneas pela medula óssea e esta redução pode gerar o seguinte: infecções no caso de glóbulos brancos baixos, anemia no caso de glóbulos vermelhos, e sangramento no caso de plaquetas. O acompanhamento médico se faz necessário e medicamentos de suporte podem ser usados com o objetivo de melhorar a produção de células sanguíneas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação entre essas duas modalidades terapêuticas destaca a necessidade de considerar uma abordagem combinada, capitalizando as vantagens de cada uma. A sinergia entre os mecanismos de ação da quimioterapia e da terapia com células CAR-T poderia potencializar os resultados clínicos. Sugerem que a combinação dessas terapias pode superar as limitações individuais, oferecendo uma resposta mais robusta e duradoura.

Em conclusão, enquanto a quimioterapia continua sendo uma ferramenta valiosa no arsenal contra o câncer, as terapias com células CAR-T representam uma promissora fronteira em busca por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos. O futuro da oncologia reside na integração inteligente dessas abordagens, personalizando o tratamento com base na heterogeneidade molecular do câncer. O constante avanço da pesquisa e o refinamento das terapias existentes certamente moldarão um cenário mais otimista para os pacientes enfrenando essa desafiadora batalha contra o câncer.

REFERÊNCIAS

- BIANCHINI, Isabele Caroline et al. *Uso de células CAR-T no tratamento de doenças onco-hematológicas / Use of CAR-T cells in the treatment of onco-hematological diseases*. 2024.
- DINIZ, Cryslyne Clara Espínola; DINIZ, C. C. E. *A automação no hemograma e sua evolução*. Disponível em: <http://lattes.cnpq.br/5430895209923319>. Acesso em: 18 nov. 2024.
- Dutra, F. F., & Bozza, M. T. (2014). Heme on innate immunity and inflammation. *Frontiers in pharmacology*, 5, 115. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00115>
- Graham, TA e Sottoriva, A. (2017), Medindo a evolução do câncer a partir do genoma. *J. Pathol.*, 241: 183-191. <https://doi.org/10.1002/path.4821>
- LINDGREN, C. et al. Cost-effectiveness of CAR T-cell therapy for leukemia. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 10, p. 1413-1419, 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1208.
- MAUDE, S. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 16, p. 1507-1517, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- SALES, Maria das Graças Fernandes. *Sangue*. Revista Souza Marques. Disponível em: <http://revista.souzamarques.br>. Acesso em: 15 dez. 2024.
- SCHUMACHER, T. N. et al. Cancer immunotherapy. *Nature Medicine*, v. 27, p. 49-55, 2021. DOI: 10.1038/s41591-020-01267-9.
- SOARES, José Eduardo Palacio et al. *Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas*. 2024.
- STUPP, R. et al. Radiotherapy plus temozolomide for glioblastoma in adults. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 10, p. 987-996, 2005. DOI:

10.1056/NEJMoa043330.

Sugimoto, M. A., Sousa, L. P., Pinho, V., Perretti, M., & Teixeira, M. M. (2016). Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset?. *Frontiers in immunology*, 7, 160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>

Roy, PS; Saikia, BJ .Câncer e cura: Uma análise crítica. *Indian Journal of Cancer* 53(3):p 441-442, julho–setembro de 2016. | DOI: 10.4103/0019-509X.200658

TANNOCK, I. F. et al. Chemotherapy in the treatment of solid tumors. *Cancer Journal*, v. 109, n. 2, p. 208-216, 2004. DOI: 10.1002/cncr.20193.

THIBODEAU, Gary A. Estrutura e funções do corpo humano. Barueri, SP: Editora Manole Ltda, 2002. 528 p.

Zhou, Z., Edil, B.H., & Li, M. (2023). Combination therapies for cancer: challenges and opportunities. *BMC Medicine*, 21. Acesso em: 26 jun. 2023.