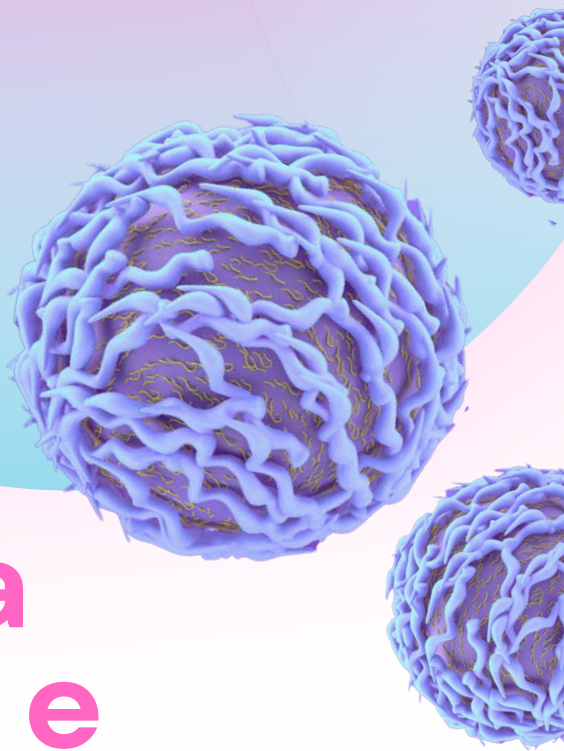


**Compreender
o Linfoma** Para enfrentar o Linfoma
com segurança

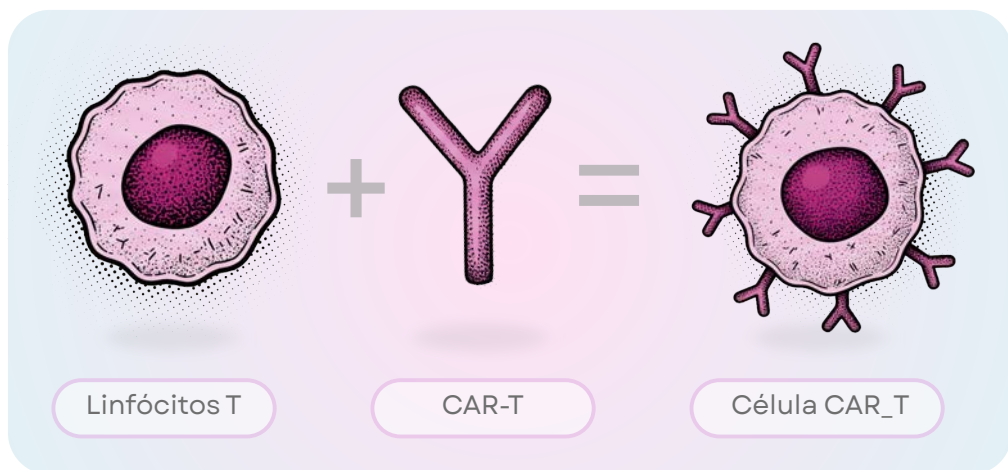


Terapia Celular e Transplante



Terapia Celular com células CAR-T

A **terapia com células CAR-T** (do inglês ‘*chimeric antigen receptor T-cells*’) é uma **forma avançada** de **terapia celular** que utiliza os **linfócitos T do próprio doente**, modificados em laboratório, **para eliminar as células tumorais**.



Os **linfócitos T** desempenham um **papel fundamental** no **sistema imunitário**, pois são responsáveis por **reconhecer e destruir agentes estranhos**, como vírus e bactérias, e participar na **vigilância imunológica**, identificando e **eliminando células tumorais**.

Na **terapêutica com células CAR-T**, os **linfócitos T** são **modificados em laboratório** para expressar um recetor quimérico na sua superfície, que reconhece um marcador específico presente na superfície das células tumorais.

Ao **reconhecerem as células tumorais**, os **linfócitos T** **ativam-se e induzem a sua destruição**, utilizando o sistema imunitário do próprio doente.

Ao utilizar um **mecanismo diferente da quimioterapia convencional**, a terapêutica com **células CAR-T** é particularmente **eficaz no tratamento de doenças resistentes ou refratárias à quimioterapia**.

As **células CAR-T** atualmente disponíveis **reconhecem o marcador CD19** presente na superfície dos **linfócitos B** e têm sido **utilizadas no tratamento do linfoma** - nomeadamente do **linfoma B difuso de grandes células, linfoma do manto e linfoma folicular** - e da **leucemia linfoblástica B**. Existem ainda células CAR-T dirigidas para outro **alvo (BCMA)**, usadas no **tratamento do mieloma múltiplo**.

Estão em **desenvolvimento** outras **células CAR-T** **direcionadas** a alvos diferentes para o **tratamento de outras doenças hematológicas**.



A produção e administração de células CAR-T é um processo complexo que envolve várias etapas

1 Avaliação do potencial candidato

O primeiro passo é **avaliar** se o potencial **candidato reúne as condições** necessárias para o **procedimento**.

Nesta fase, o doente é avaliado num centro de referência para determinar a sua elegibilidade.

São realizados **exames complementares de diagnóstico** para **identificar** a existência de **comprometimento de órgãos** que possa impedir a realização da terapêutica. É essencial garantir que o **doente tem um cuidador disponível** para lhe prestar **acompanhamento permanente** durante, pelo menos, **um mês após o tratamento**.

2 Colheita dos linfócitos T (aférese)

Após a **confirmação da elegibilidade do doente**, procede-se à **colheita dos seus linfócitos T** através de um processo designado **aférese**. Este processo consiste na **filtração do sangue** através de uma veia central ou periférica para **isolar os linfócitos T**.

3 Modificação genética das células

Os **linfócitos T colhidos** são enviados para um laboratório especializado na Europa ou nos EUA, onde são **geneticamente modificados** para expressar um **recetor quimérico capaz de reconhecer um antígeno específico** presente nas células tumorais. Este **processo de fabrico das células CAR-T** pode demorar até **quatro semanas**.

4 Terapêutica de *bridging*

Durante o período de **manipulação genética dos linfócitos T** em laboratório, o **doente pode receber uma terapêutica alternativa** (quimioterapia, radioterapia ou terapêutica dirigida) para **controlar o linfoma enquanto aguarda pelas células CAR-T**.

5 Linfodepleção

Quando as células CAR-T estão disponíveis, o doente recebe uma **quimioterapia para reduzir o número de glóbulos brancos** designada linfodepleção. Esta quimioterapia tem geralmente uma duração de 3 dias e pode ser realizada em internamento ou hospital de dia. O objetivo é **preparar o corpo para receber as células CAR-T** permitindo que estas se multipliquem e trabalhem de forma mais eficaz.

6 Administração das células CAR-T

Após a **linfodepleção**, o doente é internado para receber a **infusão de células CAR-T** através de um acesso venoso central, num processo **semelhante** a uma **transfusão de sangue**. O internamento dura, geralmente, **entre 10 a 14 dias**. Durante este período, é feita uma vigilância apertada para monitorizar possíveis efeitos secundários deste tratamento, sendo os mais comuns:

● Reações alérgicas à infusão.

● Síndrome de libertação de citocinas

que consiste numa resposta inflamatória exagerada causada pela ativação do sistema imunitário pelas células CAR-T. Esta síndrome pode provocar febre, diminuição da pressão arterial e dificuldade respiratória, sendo, por vezes, necessária a transferência para uma unidade de cuidados intensivos.

● Toxicidade neurológica

que pode manifestar-se através de sintomas ligeiros, como dor de cabeça, ou sintomas mais graves, como alterações do comportamento, desorientação, confusão, alterações da fala ou convulsões. Esta toxicidade é habitualmente transitória e reversível.

● Complicações infecciosas

devido à imunossupressão provocada pela terapia de bridging e pela linfodepleção. A destruição dos linfócitos B normais (que partilham o alvo CD19 com as células tumorais) compromete a produção de anticorpos, aumentando o risco de infeções a médio e longo prazo.

No **primeiro mês após a infusão das células CAR-T**, os doentes devem permanecer a uma **distância máxima de 60 minutos do hospital** onde o procedimento foi realizado. Durante este período, é **essencial** que estejam **permanentemente acompanhados** pelo cuidador previamente identificado, que **receberá formação para reconhecer as possíveis complicações** associadas a esta terapêutica.

Após o primeiro mês, é implementado um plano de vigilância regular com dois objetivos principais:

- **Monitorizar a evolução da doença e detetar possíveis sinais de recaída.**
- **Vigiar o aparecimento de complicações tardias, com especial atenção para o risco de infeções, devido à diminuição prolongada das defesas do sistema imunitário.**

Na ausência de complicações, os intervalos entre as consultas de vigilância serão progressivamente alargados.

A vigilância será mantida, pelo menos, anualmente durante 15 anos após a administração da terapêutica.



Transplante de progenitores hematopoiéticos

O que é um transplante de progenitores hematopoiéticos?

O **transplante de progenitores hematopoiéticos** é um procedimento que **destrói as células da medula óssea** do doente e as **substitui** por **novas células produtoras** de sangue **saudáveis**, denominadas **células-mãe** ou **progenitores hematopoiéticos**.

Este procedimento é também conhecido como transplante de células estaminais ou transplante de medula óssea.

As células-mãe podem ser obtidas do próprio doente (neste caso, o transplante designa-se autólogo) ou de um dador saudável, que pode ser um familiar compatível ou um dador não relacionado (neste caso, o transplante designa-se alogénico).



Porque é que pode ser necessário um transplante de progenitores hematopoiéticos?

As indicações para o transplante de progenitores hematopoiéticos variam consoante o tipo de linfoma, podendo ser agrupadas em dois grandes grupos:

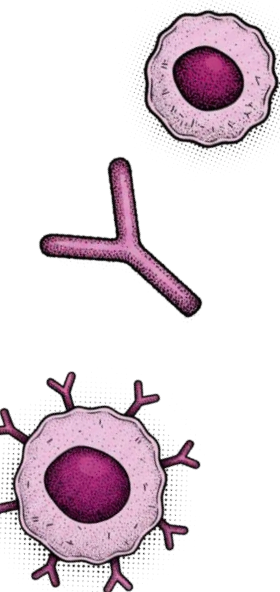
- **Transplante com o objetivo de intensificar a resposta do linfoma ao tratamento de primeira linha**

Em **determinados linfomas**, como o linfoma do manto ou alguns **linfomas de células T**, está demonstrado que a **realização de um transplante após a quimioterapia inicial** pode prolongar a resposta ao tratamento a longo prazo.

- **Transplante como medida complementar após o tratamento de resgate**

O transplante pode ser utilizado em **casos de doença resistente** ou em **recaída** após o tratamento inicial. Nestes casos, é considerado uma medida complementar após um tratamento de resgate adequado. No entanto, a sua **eficácia depende de o linfoma** ter demonstrado **sensibilidade à quimioterapia de resgate**. O transplante só será proposto se houver **uma expectativa real de benefício**, sendo a decisão tomada de forma **individualizada** pelos profissionais de saúde, **tendo em conta a situação clínica específica de cada doente**.

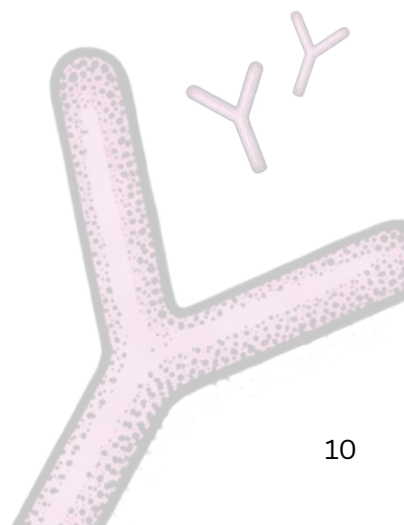
Todos os doentes com linfoma podem realizar um transplante de progenitores hematopoiéticos?



O transplante de progenitores hematopoiéticos é um procedimento exigente, tanto a nível físico como psicológico. Por esse motivo, os médicos podem **desaconselhar** a sua realização em pessoas com idade avançada (habitualmente > **65-70 anos**) ou com outras doenças graves, devido aos riscos associados.

Para avaliar se a pessoa tem condições para realizar o transplante e suportar os seus efeitos secundários, são realizados diversos exames, incluindo testes cardíacos e pulmonares.

A decisão de avançar com o procedimento é tomada de forma cuidadosa e personalizada, tendo em vista garantir a segurança e o bem-estar do doente.



Todos os transplantes são iguais?

Os transplantes não são todos iguais. Existem dois tipos principais de transplante de progenitores hematopoiéticos:

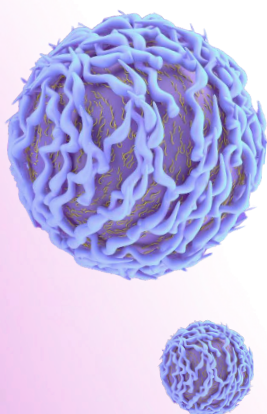
- **Transplante autólogo**

em que as células hematopoiéticas são colhidas do próprio doente.

- **Transplante alogénico**

em que as células hematopoiéticas são obtidas a partir de um dador compatível.

Cada tipo de transplante tem indicações específicas para cada tipo de linfoma. Além disso, consoante o **tipo de transplante, podem ser necessários diferentes medicamentos** antes e após a infusão das células, de modo a **garantir o sucesso do procedimento** e minimizar os riscos associados.



As estratégias de tratamento podem variar entre hospitais, consoante as práticas de cada instituição e a experiência das equipas médicas.

Os médicos explicarão detalhadamente as razões para a escolha do tipo de transplante mais adequado a cada caso.

Segunda opinião

As **decisões** relacionadas com o transplante podem ser **complexas de tomar**.

Por esse motivo, o **doente poderá sentir a necessidade de consultar outro médico** para rever o seu processo clínico e propor um **plano de tratamento alternativo**.

Este procedimento é conhecido como segunda opinião.

Até os próprios médicos recorrem a segundas opiniões. Por isso, existem nos **hospitais comités multidisciplinares de especialistas** que avaliam cada caso em conjunto, de forma a garantir **a melhor abordagem para cada doente**.

É fundamental que o doente expresse os seus sentimentos e as suas expectativas em relação aos tratamentos e que discuta de forma aberta e transparente os potenciais riscos e benefícios com a equipa médica. Só assim poderá tomar decisões de saúde informadas e com as quais se sinta confortável.

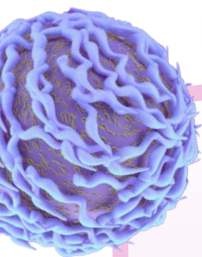
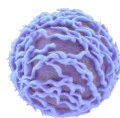
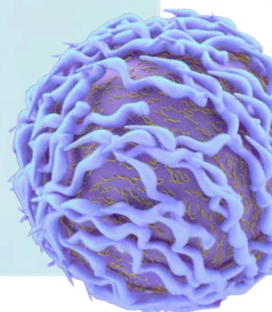


O que são as células-mãe ou progenitores hematopoiéticos?

As células do sangue não vivem para sempre. Numa **pessoa** com sangue **saudável**, um glóbulo vermelho (**eritrócito**) tem uma **vida útil de cerca de 120 dias**, enquanto os glóbulos brancos (**leucócitos**), responsáveis pelas defesas do organismo, **vivem entre 7 a 14 dias**. Já as **plaquetas**, outras células sanguíneas, duram aproximadamente **uma semana**.

Após estes períodos, os componentes sanguíneos morrem e são substituídos por novas células, produzidas no interior dos ossos numa substância semelhante a uma “esponja”, denominada medula óssea.

No **interior da medula óssea** encontram-se as **células-mãe**, ou progenitores hematopoiéticos, que têm a função de **formar continuamente novas células** sanguíneas, que são posteriormente libertadas para os vasos sanguíneos.



Como são obtidas as células-mãe ou progenitores hematopoiéticos para o transplante?

Antigamente, a única forma de obter células-mãe era através de um **procedimento** realizado no **bloco operatório**, em que o **doente ou o dador** eram **submetidos a sedação** para colheita da medula óssea. Este **procedimento** envolvia a realização de **punções nos ossos da anca (ossos ilíacos)** para extrair a medula óssea.

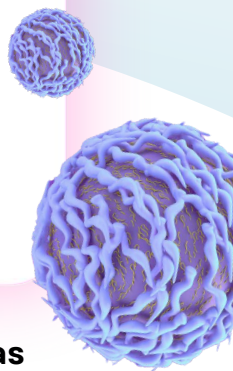
Atualmente, existe uma alternativa menos invasiva:

● Aférese

um procedimento semelhante à diálise, no qual uma máquina filtra o sangue que circula nas veias, recolhendo as células-mãe.

Antes da colheita, são administrados estimulantes da medula óssea, geralmente por injeção subcutânea na barriga, com o objetivo de “mobilizar” as células-mãe para a corrente sanguínea.

As células-mãe **extraídas podem ser congeladas e armazenadas** durante semanas, meses ou até anos, mantendo as suas propriedades essenciais e podendo ser utilizadas posteriormente conforme necessário.



O que acontece antes do transplante?

Antes do transplante, a pessoa é **submetida a um procedimento designado condicionamento**. O condicionamento consiste na **administração de quimioterapia e/ou radioterapia**, com o **objetivo de destruir as células existentes** na medula óssea. **Este tratamento é habitualmente realizado em regime de internamento hospitalar ou hospital de dia.**

O principal objetivo do condicionamento é criar espaço na medula óssea para que as novas células-mãe possam crescer e produzir células sanguíneas de forma eficaz.

- **No caso do transplante autólogo**, o condicionamento tem como principal objetivo eliminar quaisquer células de linfoma remanescentes no organismo, aumentando as hipóteses de remissão completa.
- **No caso do transplante alogénico**, além de criar espaço para as novas células, o condicionamento desempenha um papel crucial na supressão do sistema imunitário, evitando que o organismo rejeite as células-mãe do dador.



Como é realizado o transplante?

Após o condicionamento, as **células-mãe** são **administradas** ao doente **através de uma transfusão**, geralmente utilizando um cateter venoso central inserido numa veia de grande calibre. Este **método permite a infusão segura das células** diretamente na corrente sanguínea.

A **transfusão das células-mãe é um procedimento simples**, semelhante a uma transfusão de sangue comum, e normalmente dura menos de uma hora.

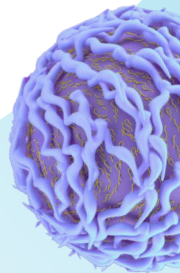
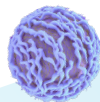
Embora ainda seja habitual pensar que o transplante envolve uma cirurgia complexa, tal não corresponde à verdade. **O transplante não requer qualquer intervenção cirúrgica.**

As células infundidas viajam naturalmente pelo sangue até à medula óssea, **onde começam a produzir novas células sanguíneas de forma gradual.**

A **equipa médica monitoriza** atentamente o **doente durante e após a transfusão**, para garantir que o procedimento decorre sem complicações e que as **células transplantadas começam a funcionar corretamente** no organismo.



O que acontece após o transplante?



Após o transplante, a **medula óssea “antiga” é destruída pelo tratamento administrado** antes da transfusão (condicionamento) e as células-mãe infundidas ainda estão a iniciar o processo de reconstrução de uma nova medula óssea.

Esta fase inicial é designada por aplasia e caracteriza-se por níveis muito baixos de células sanguíneas, podendo durar entre duas a quatro semanas.

Durante este período

até à formação de novo sangue, o **sistema imunitário fica extremamente fragilizado**, o que **aumenta significativamente o risco de infeções**.

Por este motivo, é **geralmente necessário que a pessoa permaneça num quarto de hospital muito limpo e com medidas rigorosas de isolamento**, podendo ainda ter de receber antibióticos para prevenir ou tratar eventuais infeções.

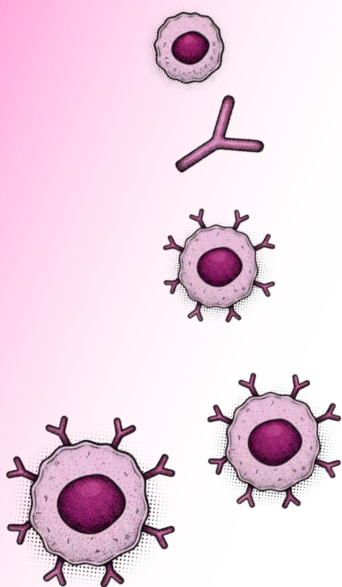
Nesta fase, é normal que o doente apresente os seguintes sintomas:

Cansaço extremo

devido à redução dos glóbulos vermelhos, o que pode requerer transfusões de sangue para aumentar os níveis de hemoglobina.

Tendência para hemorragias espontâneas

devido aos baixos níveis de plaquetas, podendo ser necessárias transfusões para reduzir esse risco.



Há mais efeitos secundários na fase inicial após transplante?

Podem ocorrer várias complicações durante a fase inicial do transplante (habitualmente nas primeiras 4 semanas), sendo o doente devidamente informado pela equipa médica sobre os riscos associados e os momentos em que estes podem ocorrer.

A **informação detalhada** sobre as possíveis complicações que podem **ocorrer após o transplante** está disponível na secção sobre **Efeitos secundários do tratamento**.

Aqui destacam-se apenas algumas das mais relevantes:

Infeções

Devido à fragilidade do sistema imunitário causada pelo **condicionamento e pela recuperação lenta** da nova medula óssea, é normal que surja **febre** durante o período de internamento para transplante e mesmo após o regresso a casa.

É fundamental que o doente informe imediatamente o médico ou se dirija ao hospital se tiver febre, **mesmo que se sinta bem**, pois pode ser **o primeiro sinal de uma infeção grave**.

Infeções

Para **prevenir complicações**, é igualmente importante que **tome todos os antibióticos preventivos prescritos**. Mais tarde, será necessário repetir as vacinas para restaurar a imunidade.

Lesões nos rins e no fígado

A quimioterapia e/ou radioterapia administradas durante o condicionamento podem causar danos a alguns órgãos, sendo os *rins* e o *fígado* os mais frequentemente **afetados**, uma vez que desempenham um papel fundamental na filtragem do sangue e na eliminação de toxinas. Para detetar precocemente quaisquer alterações, serão **realizadas análises regulares** para monitorizar o funcionamento destes órgãos.

Mucosite

Uma **inflamação da mucosa**, o tecido que reveste o interior do trato digestivo desde a boca até ao ânus (*consultar mais informações no capítulo sobre Mucosite oral*). Geralmente, manifesta-se na **primeira semana após o transplante**, altura em que atinge o pico de intensidade, e tende a **resolver-se na segunda semana**. Esta complicação resulta do condicionamento realizado e pode causar dor significativa, dificuldade em engolir e risco acrescido de infeções. **A equipa médica providenciará medidas para aliviar os sintomas e apoiar a recuperação.**

Doença do enxerto contra o hospedeiro no transplante alogénico (DECH)

A **Doença do enxerto contra o hospedeiro** é uma complicação **relativamente comum** após um transplante alogénico, ocorrendo quando as **células do dador atacam por engano os tecidos do doente**.

*Os **sintomas** podem variar entre ligeiros e muito graves e **qualquer parte do corpo** pode ser afetada.*

Como pode ser prevenida?

Através da **administração de imunossuppressores**, que são **medicamentos** que ajudam a **controlar o novo sistema imunitário** recebido do dador, impedindo que ataque os tecidos do doente.

É **fundamental** que o **doente cumpra rigorosamente a medicação prescrita**, de modo a garantir a eficácia da prevenção e reduzir o risco de complicações.



pele



olhos



boca



sistema digestivo



sistema respiratório



aparelho locomotor



órgãos genitais

Como se manifesta?

Existem dois tipos principais de doença do enxerto contra o hospedeiro:

Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Surge tipicamente nos **primeiros 3 meses** após o transplante ou após a interrupção da medicação imunossupressora.

Afeta principalmente a pele, o fígado e o intestino, podendo causar erupções cutâneas, icterícia (pele e olhos amarelados), diarreia, dor abdominal, enfartamento, enjoos e falta de apetite.

Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Ocorre tipicamente nos **primeiros 12 meses** após o transplante.

Pode afetar vários órgãos, incluindo os olhos, a boca, a pele, as articulações, o intestino, os pulmões e os órgãos genitais.

Os sintomas variam amplamente, podendo incluir secura ocular e oral, rigidez articular, alterações cutâneas, diarreia crônica e/ou dificuldade respiratória.

Como é tratada?

A **doença de enxerto contra o hospedeiro** manifesta-se de forma diferente de pessoa para pessoa, **por isso é essencial que o doente informe imediatamente a equipa médica se notar qualquer sintoma anormal.**

Para confirmar o diagnóstico, podem ser necessários exames complementares, como biópsia e análises específicas.



Em casos localizados como manifestações nos olhos, pele ou boca, o tratamento pode incluir gotas oculares, cremes ou colutórios.

Nos casos mais graves será necessário recorrer a medicação oral ou administrada por via endovenosa (através de veia ou cateter).

Existem efeitos a longo prazo?

Todos os tratamentos realizados durante o processo de transplante, incluindo a quimioterapia, a radioterapia e os próprios imunossupressores, podem ter efeitos secundários tardios, que podem manifestar-se meses ou mesmo anos após o transplante.



*Para mais informações, deve ser consultado o folheto **Efeitos Secundários a Longo Prazo**, onde são descritas as potenciais complicações e como as gerir.*

Saber mais

Sites

<https://apcl.pt/pt>



<https://lymphoma-action.org.uk>



<https://lymphoma.org>



<https://bloodcancer.org.uk>



A APCL

Telefone

213 422 204

Chamada para a rede fixa nacional. Das 10h às 18h.

email

geral@apcl.pt

Aviso Legal

Envidamos todos os esforços para garantir que a informação disponibilizada é precisa e atual, mas esta não deve ser utilizada como substituto de aconselhamento profissional especializado, adaptado à sua situação.

Compreender o Linfoma

Para enfrentar o Linfoma
com segurança

Terapia Celular e Transplante

Ficha Técnica

Conteúdos elaborados e revistos por
Grupo Português de Linfomas
e Direção da SPH - Sociedade Portuguesa
de Hematologia

Design 4 Elementos