

# TERAPIA GÊNICA *IN VIVO* E *EX VIVO*: ANÁLISE DAS TECNOLOGIAS APLICADAS EM MEDICAMENTOS APROVADOS PELA ANVISA

## *IN VIVO AND EX VIVO GENE THERAPY: ANALYSIS OF THE TECHNOLOGIES APPLIED IN MEDICINES APPROVED BY ANVISA*

Letícia Ribas Vargas<sup>1</sup>  
André Lima de Oliveira Costa<sup>2</sup>  
Vinicius Bednarczuk de Oliveira<sup>3</sup>

### Resumo

A terapia gênica, conceituada em 1972 por Theodore Friedmann e Richard Roblin, é um campo emergente que envolve técnicas de substituição, melhoria ou remodelação de genes para corrigir defeitos genéticos. A primeira aplicação bem-sucedida ocorreu em 1990, corrigindo o gene causador da ADA-SCID, uma doença rara que afeta a imunidade. No Brasil, o primeiro medicamento aprovado com essa tecnologia foi o Luxturna<sup>®</sup> (Voretigene neparvovec) em 2020, classificado como medicamentos de terapia avançada classe II. Esses medicamentos utilizam vetores lentivirais em terapias CAR T, para modificação *ex vivo*, como Carvykti<sup>®</sup> e Kymriah<sup>®</sup> envolvem a retirada e modificação das células T do paciente, fora do corpo, para atacar células cancerígenas específicas, garantindo uma modificação genética permanente e segura, ou vetores AAV para terapias *in vivo*, como Luxturna<sup>®</sup> e Zolgensma<sup>®</sup>, que entregam material genético diretamente nas células do paciente, promovendo a expressão gênica sem gerar resposta imunológica devido aos vetores virais utilizados possuírem boa eficiência e baixa resposta imunológica. Estudos mostram que essas terapias são promissoras, especialmente em doenças genéticas e cânceres, justificando sua escolha como os tratamentos mais eficazes, apesar de efeitos colaterais graves e transitórios relatados em pacientes tratados com essas terapias. A terapia gênica representa um avanço significativo e aponta que, a partir das terapias existentes, estudos podem ser feitos para que medicamentos inéditos sejam elaborados para diversas doenças.

**Palavras-chave:** terapia gênica; terapia CAR T; vetor AAV; doenças raras.

### Abstract

Gene therapy, conceptualized in 1972 by Theodore Friedmann and Richard Roblin, is an emerging field that involves techniques for replacing, enhancing, or modifying genes to correct genetic defects. The first successful application occurred in 1990, correcting the gene responsible for ADA-SCID, a rare disease that affects immunity. In Brazil, the first approved drug using this technology was Luxturna<sup>®</sup> (Voretigene neparvovec) in 2020, classified as an advanced therapy medicinal product (ATMP) class II. These drugs utilize lentiviral vectors in CAR T therapies for *ex vivo* modification, such as Carvykti<sup>®</sup> and Kymriah<sup>®</sup>, which involve extracting and modifying the patient's T cells outside the body to target specific cancer cells, ensuring a permanent and safe genetic modification. Alternatively, adeno-associated virus (AAV) vectors are used for *in vivo* therapies, such as Luxturna<sup>®</sup> and Zolgensma<sup>®</sup>, delivering genetic material directly into the patient's cells, promoting gene expression without triggering an immune response due to the high efficiency and low immunogenicity of the viral vectors used. Studies show that these therapies are promising, especially for genetic diseases and cancers, justifying their selection as the most effective treatments, despite severe but transient side effects reported in treated patients. Gene therapy represents a significant breakthrough and suggests that, based on existing therapies, further research can lead to the development of innovative drugs for various diseases.

**Keywords:** gene therapy; CAR T therapy; AAV vector; rare diseases.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Internacional - UNINTER.

<sup>2</sup> Docente do Centro Universitário Internacional - UNINTER

<sup>3</sup> Docente do Centro Universitário Internacional - UNINTER

## 1 Introdução

A terapia gênica constitui uma inovação terapêutica recente, tanto no Brasil quanto no cenário global, tendo sido inicialmente conceituada por Theodore Friedmann e Richard Roblin em 1972. Essa abordagem baseia-se na aplicação de técnicas de substituição, aprimoramento ou remodelação de sequências gênicas, visando corrigir mutações genéticas associadas a condições patológicas (Gonçalves; Paiva, 2017).

A implementação bem-sucedida da terapia gênica foi registrada em 1990, quando ocorreu a correção de um gene associado à Imunodeficiência Combinada Grave Deficiente em Adenosina Deaminase (ADA-SCID). Essa patologia resulta de uma alteração no gene responsável pela síntese da enzima adenosina-deaminase, cuja deficiência compromete a função imunológica do indivíduo, tornando-o altamente suscetível a infecções (Paiva, 2017; Kuo *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro medicamento aprovado com base em terapia gênica foi o Luxturna<sup>®</sup> (Voretigene neparvovec), registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020. De acordo com a ANVISA, atualmente há seis medicamentos classificados como terapia avançada classe II autorizados, sendo a aprovação mais recente concedida em dezembro de 2023 (Anvisa, 2023).

Os medicamentos classificados como terapia avançada classe II são categorizados como produtos de terapia gênica, podendo ser do tipo *ex vivo*, como Carvykti<sup>®</sup> (Ciltacabtageno autoleucel), ou *in vivo*, como Zolgensma<sup>®</sup> (Onasemnogene abeparvovec), conforme as cartas de aprovação publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2023.

As terapias *ex vivo* envolvem a remoção de células provenientes do paciente, extraídas de tecidos como sangue periférico, medula óssea ou outros tecidos específicos, as quais são posteriormente cultivadas e submetidas a modificação genética *in vitro* antes de serem reintroduzidas no organismo. Em contrapartida, a terapia *in vivo* consiste na inserção direta de material genético no paciente por meio de vetores virais que transportam a informação genética até o tecido-alvo, promovendo a expressão gênica desejada (Paiva, 2017).

Atualmente, a aplicabilidade clínica da terapia gênica ainda apresenta restrições, principalmente devido a desafios técnicos e à complexidade do processo de edição genética. No entanto, essa tecnologia possibilita a correção de mutações patogênicas ou a introdução de modificações específicas para potencializar respostas terapêuticas. Assim, torna-se fundamental que farmacêuticos e demais profissionais da saúde estejam capacitados e atualizados quanto às técnicas e metodologias vigentes, permitindo sua adaptação, otimização

e aprimoramento para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas destinadas ao tratamento de doenças genéticas e oncológicas (Gonçalves; Paiva, 2017).

Considerando as limitações das terapias convencionais, na oferta de soluções efetivas para doenças de origem genética, bem como a refratariedade e recorrência observadas em diversos tipos de câncer, torna-se essencial acompanhar os avanços na terapia gênica. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento das terapias gênicas *ex vivo* e *in vivo* incorporadas como tecnologias no Brasil, além de avaliar a potencial incorporação de novas abordagens terapêuticas, correlacionando sua ação, aplicabilidade clínica e eficácia.

## 2 Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura dos últimos dez anos, abrangendo trabalhos publicados originalmente em português e inglês. O objetivo foi identificar pontos convergentes nos mecanismos empregados por medicamentos baseados em tecnologia de modificação gênica, a fim de demonstrar a viabilidade do uso e adaptação dessas tecnologias para o desenvolvimento de novas terapias de edição genética *in vivo* e *ex vivo*. Foram analisados, exclusivamente, medicamentos que já possuem carta de aprovação emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), considerando-se que esses atendem aos requisitos nacionais de segurança e qualidade de forma mais criteriosa.

As fontes de dados incluíram as cartas de aprovação dos produtos de terapia gênica, classificados como medicamentos especiais – produtos de terapia avançada classe II, publicadas pela ANVISA. Adicionalmente, foram consultadas as bases de dados das indústrias farmacêuticas detentoras das patentes dos produtos analisados, bem como artigos científicos relacionados aos princípios ativos selecionados, publicados em periódicos indexados e em bases de dados de repositórios, diretórios e órgãos regulatórios nacionais e internacionais.

## 3 Resultados

A terapia gênica emergiu como uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento de diversas doenças genéticas e oncológicas. Utilizando vetores virais como veículos para a inserção de genes terapêuticos nas células do paciente, essa tecnologia tem como objetivo corrigir mutações patogênicas ou modular a expressão de genes disfuncionais, possibilitando uma resposta terapêutica mais direcionada e eficaz (Anvisa, 2020; 2021).

As terapias gênicas *in vivo* e *ex vivo* têm demonstrado resultados promissores em ensaios clínicos, proporcionando novas perspectivas terapêuticas para doenças até então sem tratamento eficaz. A aprovação de medicamentos como Luxturna<sup>®</sup>, Zolgensma<sup>®</sup>, Carvykti<sup>®</sup> e Kymriah<sup>®</sup> pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) evidencia o avanço expressivo dessa tecnologia, tanto no Brasil quanto no cenário global (Anvisa, 2020; 2021).

Cada uma dessas terapias é direcionada a condições específicas, cujos mecanismos patológicos variam conforme a etiologia da doença. Além de sua aplicação no tratamento de cânceres hematológicos, a terapia gênica tem sido amplamente estudada em doenças genéticas raras, como a distrofia hereditária da retina e a atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1 (Dias *et al.*, 2018). Os avanços contínuos na terapia gênica oferecem novas possibilidades terapêuticas, consolidando sua aplicabilidade clínica. O Quadro 1 a seguir apresenta um panorama dos medicamentos de terapia gênica já aprovados no Brasil, suas indicações terapêuticas e os respectivos mecanismos de ação.

**Quadro 1:** medicamentos de terapia gênica

Nome do medicamento	Tecnologia	Tipo	Indicação	Pré-tratamento Necessário
Luxturna <sup>®</sup> (voretigene neparvoveque)	AAV2	<i>in vivo</i>	Distrofia hereditária da retina	Quimioterapia de linfodepleção
Zolgensma <sup>®</sup> (onasemnogeno abeparvoveque)	AAV9	<i>in vivo</i>	Atrofia muscular espinhal	Quimioterapia de linfodepleção
Carvykti <sup>®</sup> (ciltacabtageno autoleucel)	CAR T	<i>ex vivo</i>	Mieloma múltiplo	Não especificado
Kymriah <sup>®</sup> (tisagenlecleucel)	CAR T	<i>ex vivo</i>	LLA e LDGCB	Prednisolona profilática

Fonte: Anvisa (2020, 2021, 2022).

O Quadro 2, que apresenta a descrição das doenças estudadas, evidencia o potencial da terapia gênica.

**Quadro 2:** descrição das doenças

Doença	Descrição
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	A LLA é a leucemia mais comum em crianças, mas também pode ocorrer em adultos afetando os glóbulos brancos, especificamente os linfócitos. Se caracteriza pela produção descontrolada de linfoblastos imaturos na medula óssea, que substituem células sanguíneas normais, levando a sintomas como fadiga, sangramento fácil e infecções frequentes (Pui; Crist, 2011; Hunger, Mullighan, 2015).
Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)	O LDGCB é o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin, caracterizado pelo crescimento rápido de grandes células B anormais nos linfonodos, baço, fígado, medula óssea ou outros órgãos. Os sintomas incluem linfonodos aumentados, febre, suores noturnos e perda de peso (Sehn; Gascoyne, 2015; Coiffier <i>et al.</i> , 2002).
Mieloma múltiplo	O mieloma múltiplo é um câncer das células plasmáticas na medula óssea, que leva à produção excessiva de anticorpos anormais. Isso resulta em danos ósseos, hipercalcemia, insuficiência renal e imunodeficiência. Os sintomas incluem dor óssea, fadiga e infecções recorrentes (Kumar, <i>et al.</i> , 2008; Palumbo; Anderson, 2011).

Distrofia hereditária da retina	A distrofia hereditária da retina é um grupo de doenças genéticas que afetam a retina, causando perda progressiva da visão. Exemplos incluem a retinite pigmentosa e a doença de Stargardt. Essas condições são causadas por mutações em genes específicos, como o RPE65, e levam à degeneração das células fotorreceptoras da retina (Dias, <i>et al.</i> , 2018; Tsang; Sharma, 2018).
Atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1	A AME tipo 1 é uma doença genética autossômica recessiva que causa a degeneração dos neurônios motores no corno anterior da medula espinhal. É causada por mutações no gene SMN1 e é a forma mais grave da AME, apresentando-se na infância com sintomas como hipotonia progressiva, dificuldades respiratórias, para deglutir e atrofia (Mercuri, <i>et al.</i> , 2018; Darras, 2015).

**Fonte:** elaborado pelos autores (2024)

Os métodos de tratamento *ex vivo* ou *in vivo*, não são exclusivos da terapia gênica. A explicação mais simplificada desses métodos está relacionada ao local em que a adição do vetor viral, contendo o novo código genético, será feita à célula do paciente (Colombo, Melo, Matter, 2017).

Para produzir os medicamentos *ex vivo*, células do indivíduo são retiradas de seu organismo e codificadas extracorporeamente com o novo código genético e então reintroduzidas no paciente. Na produção *in vivo* se insere o gene diretamente no paciente, ambos os métodos fazem a alteração gênica por meio de um vetor viral compatível com a célula-alvo (Colombo, Melo, Matter, 2017).

### 3.1 Tecnologia de terapia: AAV

Denominado AAV (adeno-associated virus) na literatura internacional e VAA (vírus adeno-associado) na tradução para o português, esse vírus é amplamente utilizado como vetor para a entrega de material genético terapêutico em estratégias de terapia gênica *in vivo*. O AAV carrega a sequência genética de interesse, promovendo a correção ou a expressão do gene-alvo de forma eficiente (Colombo; Melo; Matter, 2017).

Descoberto na década de 1960, o vírus adeno-associado foi inicialmente identificado em isolados humanos como um agente coinfectante durante surtos de doenças gastrointestinais e outras patologias causadas por adenovírus (Keeler; Flotte, 2019). Estudos subsequentes revelaram que a infecção por AAV na ausência de adenovírus ocorre de maneira persistente ou latente, sendo observado que o AAV2 selvagem apresenta uma forte preferência de integração no cromossomo 19 humano, o que contribui para sua estabilidade genômica (Keeler; Flotte, 2019).

A utilização do AAV em terapia gênica *in vivo* justifica-se, em grande parte, pela relativa facilidade de produção do vetor, desde que sejam garantidas a expressão gênica eficiente e a redução da resposta imunológica do hospedeiro ao vetor viral (Colombo; Melo; Matter, 2017).

Além disso, a escolha do AAV, como vetor terapêutico, se deve à sua afinidade com tecidos-alvo, uma vez que apresenta capacidade de infectar uma ampla variedade de células. Essa característica tornou os vírus adeno-associados os vetores mais utilizados nas terapias gênicas discutidas nas reuniões da Sociedade Americana de Terapia Gênica, conforme relatado nos dados de 2017 (Colombo; Melo; Matter, 2017).

### 3.1.1 Luxturna

O voretigene neparvovec é um vetor de transferência gênica viral adeno-associado, sorotipo 2 (AAV2), administrado por meio de injeção subretiniana na retina de pacientes acima de 4 anos, diagnosticados com distrofia hereditária da retina. Essa condição é decorrente de mutações bialélicas no gene RPE65, resultando na degeneração progressiva das células do epitélio pigmentado retiniano e consequente perda da visão (Anvisa, 2020).

O AAV2 é utilizado para transportar o DNA complementar (cDNA) da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano (hRPE65), permitindo a síntese da proteína funcional nos pacientes afetados (Anvisa, 2020). O cDNA é uma versão sintetizada de DNA gerada a partir de RNA mensageiro (mRNA) por meio do processo de transcrição reversa. Essa abordagem é amplamente empregada para clonar genes eucarióticos em organismos procariontes, evitando a perda de sequências genéticas essenciais que ocorreriam devido à ausência de mecanismos de processamento de RNA nesses organismos (Moreira, 2014).

A escolha do AAV2 como vetor terapêutico justifica-se por sua capacidade de modular eficientemente a expressão gênica, além da presença de capsídeos estruturais que permitem múltiplas modificações para otimização da entrega genética. Esse sorotipo foi um dos primeiros vírus adeno-associados a ser estudado e destacou-se devido à sua forte preferência de integração no cromossomo 19 humano, característica que contribui para sua segurança e estabilidade genômica (Keeler; Flotte, 2019).

O Luxturna<sup>®</sup> tem como objetivo fornecer uma cópia funcional do gene RPE65 a pacientes que, apesar da perda visual progressiva, ainda apresentam células retinianas viáveis. A administração subretiniana do vetor permite a transdução das células do epitélio pigmentado retiniano com o cDNA terapêutico, promovendo a restauração do ciclo visual e a potencial estabilização da função retiniana (Luxturna, 2024).

Desde 2022, um evento adverso emergente associado ao uso do voretigene neparvovec tem sido relatado: a atrofia coriorretiniana. Um estudo conduzido nos Estados Unidos com 37 pacientes, tratados entre março de 2018 e abril de 2019, identificou, além desse evento, outros efeitos adversos graves relacionados à administração do fármaco, incluindo um caso de degeneração foveal e dois casos de descolamento de retina regmatogênico (Cao; Nagiel, 2022).

A atrofia coriorretiniana caracteriza-se pela perda da coriocapilar, do epitélio pigmentar da retina e das camadas externas da retina sensorial, podendo resultar da redução da circulação local ou de processos inflamatórios. No estudo conduzido por Gange *et al.*, 18 dos 20 olhos analisados que receberam a injeção subretiniana apresentaram atrofia coriorretiniana progressiva, sendo que as áreas atróficas foram identificadas tanto dentro quanto fora da região da bolha subretiniana, local da administração do medicamento (Atrofia, 2024; Cao; Nagiel, 2022).

Apesar da ocorrência de eventos adversos, os efeitos observados mostraram-se transitórios, e os benefícios clínicos da terapia gênica oftalmológica continuam a demonstrar seu potencial terapêutico. Estudos adicionais estão em andamento, uma vez que as primeiras aplicações do Luxturna<sup>®</sup> fora da fase III – conduzida pela farmacêutica responsável – ainda estão completando cinco anos de acompanhamento (Cao; Nagiel, 2022).

### 3.1.2 Zolgensma<sup>®</sup>

O onasemnogene abeparvovec é uma terapia gênica indicada para pacientes com atrofia muscular espinhal (AME), um distúrbio neurodegenerativo autossômico recessivo de caráter progressivo. Na AME tipo 1, observa-se a presença de mutações bialélicas no gene SMN1 e a existência de duas cópias do gene SMN2, resultando em uma perda significativa da capacidade motora periférica e central do paciente (Anvisa, 2021).

A formulação do onasemnogene abeparvovec consiste em uma solução de perfusão para terapia gênica *in vivo*, baseada em um vetor viral recombinante do sorotipo 9 do vírus adenoassociado (AAV-9). Esse vetor, não replicante, transporta uma cópia funcional do gene SMN, permitindo a produção da proteína SMN humana nas células-alvo (Anvisa, 2021).

A eficácia dessa abordagem baseia-se no controle da expressão do gene terapêutico por meio de uma combinação de elementos regulatórios, incluindo o acentuador do citomegalovírus (CMV), que garante uma expressão robusta e sustentada da proteína SMN nos neurônios motores afetados (Anvisa, 2021).

A incapacidade do vetor de se replicar decorre da remoção dos genes de replicação (*rep*) e de capsídeo (*cap*) de seu genoma. Essa modificação impede a recombinação homóloga e a formação de vírus competentes para replicação, aumentando a segurança da terapia (Anvisa, 2021; Su; Seymour; Cawood, 2023). Após a infusão intravenosa, espera-se que o vetor entregue o gene terapêutico às células nervosas do paciente, promovendo a síntese da proteína SMN em níveis suficientes para melhorar a sobrevida e restaurar parcialmente a função motora esquelética e respiratória (Anvisa, 2021).

Para avaliar a eficácia da administração do onasemnogene abeparvovec, Ogbonmide *et al.* (2023) analisaram ensaios clínicos que demonstraram que 100% dos pacientes com AME tratados na idade recomendada, apresentaram melhora significativa na escala CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), utilizada para quantificar a capacidade motora em pacientes com AME. Em contrapartida, tratamentos convencionais demonstraram melhora na escala CHOP-INTEND em apenas 71% dos pacientes, com uma elevação na pontuação menos expressiva, evidenciando a justificativa para a escolha do Zolgensma<sup>®</sup> como terapia de primeira linha para a AME tipo 1 (Ogbonmide *et al.*, 2023).

Entretanto, ainda há incertezas por parte dos profissionais de saúde e familiares quanto à adoção dessa terapia, especialmente devido ao custo elevado do tratamento e à necessidade de administração profilática de prednisolona, a fim de minimizar o risco de lesões hepáticas associadas à infusão do vetor viral. No entanto, os resultados promissores dos ensaios clínicos impulsionaram novas pesquisas para ampliar a indicação do Zolgensma<sup>®</sup> para pacientes mais velhos, com peso de até aproximadamente 20 kg (Ogbonmide *et al.*, 2023).

### 3.2 Tecnologia de terapia: células CAR T

O receptor quimérico de antígeno (*chimeric antigen receptor* – CAR) é uma estrutura projetada para se ligar seletivamente a células cancerígenas, mediando o reconhecimento entre proteína e receptor por meio de interações de alta afinidade.

Para atingir as células tumorais, o CAR é incorporado a células T, que são linfócitos amadurecidos no timo com função imunológica fundamental. Essas células modificadas, denominadas células CAR T, carregam o receptor projetado, permitindo sua ligação a proteínas específicas expressas na superfície das células cancerígenas. O mecanismo de ação dessa abordagem pode ser visualizado na imagem disponível nos anexos.

A geração dessas células exige a codificação do CAR-T *ex vivo*, na qual células mononucleares são enriquecidas com células T e submetidas a transdução lentiviral específica, de acordo com a indicação terapêutica para cada tipo de câncer. Modificações nos plasmídeos do vetor são realizadas com o objetivo de aumentar a segurança do tratamento, sendo que, durante o processo de fabricação, não são utilizados materiais contendo derivados de origem animal ou humana. Estudos de segurança e eficácia são inicialmente conduzidos *in vivo* em modelos experimentais, como camundongos (Anvisa, 2022).

Os vetores lentivirais utilizados na terapia gênica possibilitam a modificação genética permanente das células-alvo, garantindo expressão gênica sustentada a longo prazo. Esses



vetores são considerados mais seguros do que os retrovirais, pois apresentam um menor risco de inserção genômica em regiões oncogênicas, reduzindo a probabilidade de indução tumoral (Anvisa, 2022).

Além disso, os vetores lentivirais demonstraram maior eficácia na transferência de genes para linfócitos, quando comparados aos vetores retrovirais. A aplicação dessa tecnologia *ex vivo* tem se mostrado altamente eficaz no tratamento de neoplasias hematológicas, e o potencial de projetar receptores CAR para diferentes proteínas tumorais tem impulsionado novos estudos para o desenvolvimento de terapias gênicas inovadoras, abrangendo diferentes tipos de câncer.

### 3.2.2 Carvykti

O ciltacabtageno autoleucel (cilta-cel) é uma terapia gênica indicada para o tratamento do mieloma múltiplo, uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas na medula óssea. Essa condição ocorre devido a mutações genéticas que resultam na superexpressão do antígeno de maturação de células B (BCMA), um biomarcador fundamental para o direcionamento terapêutico (Anvisa, 2022).

Trata-se de uma imunoterapia *ex vivo* autóloga, na qual as células T do paciente são geneticamente modificadas para reconhecer e eliminar células do mieloma que expressam BCMA. A modificação genética ocorre por meio do L<sub>CAR2SIN\_KAN</sub>, um vetor lentiviral auto-inativante de segunda geração que contém um receptor CAR específico. Esse vetor utiliza a glicoproteína do vírus da estomatite vesicular (VSV-G), conferindo-lhe a característica de auto-inativação e incompetência para replicação, aumentando a segurança do tratamento (Anvisa, 2022).

O vetor contém um gene de resistência à canamicina, permitindo a seleção eficiente de células transduzidas. Ele é inserido nas células T do paciente por meio de um vetor lentiviral derivado do HIV-1, que codifica o CAR direcionado ao BCMA, composto pelo peptídeo de sinal CD8 $\alpha$  humano (Anvisa, 2022). O processo de produção da terapia envolve a leucaférese, na qual as células mononucleares do paciente são coletadas e enriquecidas com células T, posteriormente modificadas *ex vivo* por transdução lentiviral, permitindo a expressão do CAR direcionado ao BCMA. Essas células CAR T, uma vez reinfundidas no paciente, têm a capacidade de reconhecer e eliminar as células plasmáticas malignas que expressam o BCMA (Anvisa, 2022).

Um fator determinante para o sucesso da terapia é o preparo pré-infusional do paciente por meio de um regime de linfodepleção com quimioterapia. Esse protocolo induz uma linfopenia, reduzindo as populações de células T, B e NK, o que contribui para a redução da carga tumoral e para a supressão do sistema imunológico, favorecendo um microambiente adequado para a persistência e eficácia das células CAR T (Anvisa, 2022).

Nos Estados Unidos, um estudo conduzido em setembro de 2023 avaliou 57 pacientes com mieloma múltiplo recidivante e refratário que receberam tratamento com cilta-cel. Os pacientes foram acompanhados 30 dias após a administração da dose recomendada, sendo submetidos ao protocolo de internação ou acompanhamento ambulatorial, todos recebendo preparo pré-infusional com fludarabina e ciclofosfamida (Gregory *et al.*, 2024).

O tempo médio de recuperação da Contagem Absoluta de Neutrófilos foi de 18 dias. Os eventos adversos registrados incluíram neurotoxicidade em 15 pacientes e síndrome de liberação de citocinas (SRC) em 49 pacientes, ambos predominantemente classificados como grau 1. Um desfecho adverso significativo foi o óbito de dois pacientes no grupo ambulatorial, sendo que um dos casos foi atribuído a complicações associadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Apesar desses eventos, a taxa de resposta global observada no estudo foi de 81,8% dos pacientes avaliáveis (Gregory *et al.*, 2024).

Durante a proliferação das células CAR T no organismo, ocorre um aumento na produção de citocinas, o que, apesar de contribuir para a ativação imunológica, também pode desencadear a síndrome de liberação de citocinas (SRC). Os sintomas mais comuns incluem febre, calafrios e taquicardia. Vale destacar que a SRC também está presente no tratamento convencional do mieloma múltiplo com dexametasona (Luan, 2022). Entretanto, eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central (SNC) e outras complicações graves foram reportados apenas após a administração de Carvykti<sup>®</sup>, incluindo dispneia, hipotensão, confusão mental, desorientação, dificuldade na coordenação motora, fala e escrita (Luan, 2022).

O estudo conduzido por Sulin Luan destaca que a tecnologia CAR-T representa um avanço significativo no tratamento de cânceres hematológicos, sendo a única estratégia terapêutica atualmente disponível com potencial curativo para essa condição. No entanto, o autor ressalta a necessidade de melhorias na formulação do cilta-cel para reduzir a incidência de eventos adversos graves, especialmente em pacientes imunossuprimidos devido à progressão da doença. A eficácia e a aprovação do cilta-cel reforçam o potencial transformador das terapias CAR T e sua relevância para o futuro da oncologia de precisão (Luan, 2022).

### 3.2.3 Kymriah

O tisagenlecleucel é um vetor lentiviral derivado do HIV-1 desenvolvido para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em pacientes de 0 a 25 anos com doença recidivada e para adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário. Embora existam outras opções terapêuticas para essas neoplasias hematológicas, a eficácia dessas abordagens é limitada em casos de recidiva, especialmente em pacientes pediátricos com LLA refratária (Ali, 2020; Anvisa, 2022).

O tisagenlecleucel é uma terapia CAR T baseada na infusão intravenosa de células em dispersão, direcionada ao antígeno CD19 (CAR-19), uma glicoproteína transmembrana expressa em células B imaturas e não presentes em células-tronco hematopoéticas pluripotentes. De acordo com a Anvisa (2022, p. 7), o CD19 “é expressa de modo uniforme em leucemias linfoblásticas agudas pediátricas com origem em células B.” O vetor foi projetado para minimizar o risco de geração de lentivírus competentes para replicação, garantindo maior segurança ao tratamento (Ali, 2020).

A obtenção das células CAR T ocorre por meio da leucaférese, um procedimento que isola a série branca do sangue do paciente. A composição celular do material coletado pode variar conforme a doença subjacente, uma vez que a LLA pode apresentar aumento na produção de linfócitos B, enquanto o LDGCB pode exibir alta concentração de monócitos. Durante o processamento *ex vivo*, as células T são isoladas, modificadas geneticamente com o vetor lentiviral codificador do CAR, e cultivadas para a produção de um único lote de células para administração em dose única. Antes da infusão do Kymriah<sup>®</sup>, é necessária a linfodepleção induzida por quimioterapia, a fim de reduzir a carga leucocitária e otimizar a resposta à terapia (Anvisa, 2022).

A farmacocinética do tisagenlecleucel demonstra que a resposta máxima e a persistência do transgene são mais elevadas em pacientes responsivos, nos quais o transgene pode permanecer ativo por mais de dois anos. Em pacientes tratados, a probabilidade de estarem livres de recidiva no 12º mês após a infusão é superior a 60% (Anvisa, 2022).

Um estudo conduzido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2020 demonstrou que, após a infusão, o Kymriah<sup>®</sup> apresentou uma rápida expansão inicial, seguida por um declínio biexponencial lento em todos os pacientes analisados. A persistência do transgene foi observada por mais de dois anos no sangue periférico e na medula óssea de pacientes com LLA, enquanto nos pacientes com LDGCB, a presença do transgene foi registrada por até nove meses na medula óssea e dois anos na circulação sistêmica (Ali, 2020).

Pacientes com LDGCB que receberam doses ligeiramente fora do intervalo terapêutico recomendado apresentaram respostas clínicas semelhantes às esperadas. No entanto, em pacientes com LLA, a eficácia e segurança da terapia estão altamente dependentes da dose administrada. Quando aplicada em doses elevadas, observou-se uma associação direta com a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas (SRC), especialmente em pacientes com peso inferior a 50 kg (Ali, 2020).

A SRC foi a reação adversa mais frequentemente notificada, ocorrendo em 80,8% dos pacientes com LLA e 57,7% dos pacientes com LDGCB. Os sintomas surgiram entre 1 e 10 dias após a infusão, frequentemente exigindo suporte clínico e terapia anticitocina. Aproximadamente 50% dos pacientes necessitaram de cuidados intensivos para controle da resposta inflamatória (Ali, 2020).

Além da SRC, eventos neurológicos foram reportados em 38% dos pacientes com LLA e 21% dos pacientes com LDGCB. Esses eventos foram geralmente transitórios, com resolução espontânea em até 12 dias (Ali, 2020). Outras reações adversas incluíram hipogamaglobulinemia, observada em 45% dos pacientes com LLA e 15% dos pacientes com LDGCB, aumentando a susceptibilidade a infecções oportunistas. Citopenias prolongadas foram detectadas em 36% dos pacientes, enquanto a toxicidade hematológica tardia foi associada a tratamentos pré-existentes.

Embora exista um risco teórico de oncogênese insercional, decorrente da inserção do vetor lentiviral no genoma do hospedeiro, esse fenômeno é monitorado ao longo da vida dos pacientes tratados, sem evidências de transformação maligna relatadas até o momento (Ali, 2020).

#### **4 Discussão**

Estudos clínicos demonstraram que terapias gênicas, como Zolgensma<sup>®</sup> (onasemnogene abeparvovec), têm mostrado eficácia notável, com 100% dos pacientes com AME tipo 1 apresentando melhoria significativa na escala CHOP-INTEND (Ogbonmide *et al.*, 2023). Comparado com tratamentos convencionais, essas terapias resultaram em benefícios clínicos mais duradouros, justificando sua escolha como terapia de primeira linha. A terapia CAR T, uma das abordagens mais recentes, demonstrou ser um marco no tratamento de cânceres hematológicos com a modificação das células T do paciente, *ex vivo*, e sua posterior reinfusão para combater células cancerígenas oferece uma nova esperança para pacientes que antes não tinham outras opções terapêuticas eficazes (Luan, 2022; Ali, 2020). Embora a terapia gênica tenha demonstrado benefícios substanciais, ela não está isenta de riscos. Efeitos adversos como

hipogamaglobulinemia e citopenias prolongadas foram observados em pacientes tratados com Kymriah® e outros medicamentos CAR T, embora até o momento não tenha sido registrada nenhuma transformação maligna (Ali, 2020).

## 5 Conclusões

A terapia gênica, apesar de recente quanto a sua aplicação, apresentou resultados promissores graças ao entendimento do funcionamento da tecnologia de alteração e substituição de genes em humanos. Compreender como cada tipo de vetor viral atua em relação ao gene humano, auxilia na escolha de qual tecnologia poderá apresentar melhores resultados quanto a funcionalidade e permanência dos efeitos gênicos no organismo do paciente. É possível, a partir dos medicamentos já aprovados no Brasil, e aqueles em processo de aprovação, que farmacêuticos se capacitem e conheçam mais sobre essa tecnologia e possam trabalhar em modificações e adaptações nas técnicas para produzir terapias inéditas com potencial sucesso terapêutico.

## Referências

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2023. Anvisa aprova mais um produto de terapia avançada para tratamento de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-mais-um-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer-no-brasil>. Acesso em: 19 mar. 2024.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2022. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada - carvykti. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/CartadeAprovaoCarvykti.pdf/view>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2022. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada - kymriah. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-kymriah.pdf/view>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2020. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada - luxturna. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-luxturna.pdf/view>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2021. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada - zolgensma. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2023.

ALI, S. *et al.* The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **The**

**Oncologist**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 321–327, 2020. DOI:  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0233>. Disponível em:  
<https://academic.oup.com/oncolo/article/25/2/e321/6443357>. Acesso em: 21 jun. 2024.

CAO, X.; NAGIEL, A. Retinal gene therapy in the real world: teating patients with voretigene neparvovec-rzyl and what lessons it may impart for the future. **Retina Specialist**, Newtown Square, v. 8, n. 3, p. 22-25, 2022. Disponível em: <https://www.retina-specialist.com/article/retinal-gene-therapy-in-the-real-world>. Acesso em: 22 jun. 2024

COIFFIER, B. *et al.* CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. **New England Journal of medicine**, [s. l.], v. 346, n. 4, p. 235-242, 2002 DOI: 10.1056/NEJMoa011795. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011795>. Acesso em: 06 jun. 2024.

COLOMBO, G. A.; MELO, G. L; MATTER, L. B. Uso de vírus adeno-associado: um avanço na terapia gênica. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 47-52, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v1i01.2493>. Disponível em: <https://srvapp2s.santoangelo.uri.br/seer/index.php/RICSB/article/view/2493>. Acesso em: 07 mai. 2024.

DARRAS, B. T. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 62, n. 3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395515000309?via%3Dihub>. Acesso em: 06 jun. 2024.

DIAS, M. F. *et al.* Molecular Genetics and Emerging Therapies for Retinal Inherited Dystrophies: Basic Research and Clinical Perspectives. **Progress in Retinal and Eye Research**, [s. l.], v. 63, p. 107-131, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946217300526?via%3Dihub>. Acesso em: 06 jun. 2024.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einsteins**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 369–375, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/cPw3g6fGY8srqk5hs83dDKR/?lang=pt>. Acesso em: 04 dez. 2023.

GREGORY, T. *et al.* Carvykti (cilta-cel) Real World Outcomes across the Sarah Cannon Transplant Cell Therapy Network. **Transplantation and Cellular Therapy**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 385-386, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.539>. Disponível em: [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(23\)02274-1/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(23)02274-1/fulltext). Acesso em: 21 jun 20224.

HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **The New England Journal of medicine**, [s. l.], v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 2015. DOI: 10.1056/NEJMra1400972. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1400972>. Acesso em: 06 jun. 2024.

KEELER, A. M., FLOTTE, T. R. Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here? **Annual Review of Virology**, [s. l.], v.6, n. 1, p. 601-621, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015530>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-virology-092818-015530>. Acesso em: 06 jun. 2024.

KUMAR, S. K., *et al.* Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies. **Blood**, [s. l.], v. 111, n. 5, p. 2516–2520, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/111/5/2516/109904/Improved-survival-in-multiple-myeloma-and-the>. Acesso em: 06 jun. 2024.

KUO, C.Y. *et al.* Adenosina Deaminase (ADA) – Imunodeficiência Combinada Grave Deficiente (SCID) no Registro da Rede de Imunodeficiência dos EUA (USIDNet). **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1124–1131, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00857-9>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8216639/>. Acesso em: 13 mar 2024.

LUAN, S. Discussion on the Car-t therapy's benefits and side effects by using and analyzing the Therapeutic application of Carvykti in multiple myeloma (MM). **Highlights in Science, Engineering and Technology**, [s. l.], v. 36, p. 949–955, 2023. DOI: <https://doi.org/10.54097/hset.v36i.6136>. Disponível em: <https://drpress.org/ojs/index.php/HSET/article/view/6136>. Acesso em: 21 jun 20224

**LUXTURNA**: via subretiniana. Wigston: Nova Laboratories, 2024. Bula de remédio. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-LUXTURNA-Solucao-concentrada-para-injecao-subretiniana-Medico.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2024.

MERCURI, E. *et al.* Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 1. **Neuromuscular Disorders**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 103-115, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617312841>. Acesso em: 06 jun. 2024.

MOREIRA, C. DNA complementar. **Revista Ciência Elementar**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2014. DOI: <http://doi.org/10.24927/rce2014.097>. Disponível em: [https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2014/097/#:~:text=O%20DNA%20complementar%20\(cDNA%20do%20ingl%C3%AAs%20complementary,Transcriptase%20Reversa%20e%20a%20polimerase%20do%20DNA](https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2014/097/#:~:text=O%20DNA%20complementar%20(cDNA%20do%20ingl%C3%AAs%20complementary,Transcriptase%20Reversa%20e%20a%20polimerase%20do%20DNA). Acesso em: 03 jun. 2024.

OGBONMIDE, T. *et al.* Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). **Cureus**, [s. l.], v. 15, n. 3, 2023. DOI: 10.7759/cureus.36197. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10104684/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

ATROFIA Coriorretiniana. OPTOS, 2024. Disponível em: <https://www.optos.com/recognizing-pathology/definitions/chorioretinal-atrophy/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

PAIVA, J. C. C. **Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças**. 2017. 26 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11662/1/21413350.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2023.

PALUMBO, A.; ANDERSON, K. Multiple Myeloma. **New England Journal of medicine**, [s. l.], v. 364, n. 24, p. 2364, 2011. DOI: 10.1056/NEJMc1104560. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1104560>. Acesso em: 06 jun. 2024.

PUI, C. H.; CRIST, W. M. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 491-503, 1994. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)83125-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8151461/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

SEHN, L. H.; GASCOYNE, R. D. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Optimizing Outcome in the Context of Clinical and Biologic Heterogeneity. **Blood**, [s. l.], v. 125, n. 1, p. 22–32, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577189>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/125/1/22/33908/Diffuse-large-B-cell-lymphoma-optimizing-outcome>. Acesso em: 06 jun. 2024.

SU, W.; SEYMOUR, L. W.; CAWOOD, R. AAV production in stable packaging cells requires expression of adenovirus 22/33K protein to allow episomal amplification of integrated rep/cap genes. **Scientific reports**, [s. l.], v. 13, n. 21670, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48901-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-48901-z>. Acesso em: 03 jun. 2024

TSANG, S. H., SHARMA, T. Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *In*: TSANG, S. H., SHARMA, T. **Atlas of Inherited Retinal Diseases**. Berlim: Springer, 2018.

**Data de submissão:** 17 de fevereiro de 2025

**Data de aceite:** 19 de fevereiro de 2025