

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO- AFYA

Curso de Biomedicina

ALINE LORENLAY F. GUSMÃO MADUREIRA

VERÔNICA MARTINS DE ARAÚJO

**IMUNOTERAPIA COM CAR-T CELL, EFICÁCIA E TOXICIDADE EM PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULA B (LLA-B).**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO- AFYA

Curso de Biomedicina

ALINE LORENLAY F. GUSMÃO MADUREIRA

VERÔNICA MARTINS DE ARAÚJO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara

Coorientador: Daniel Escorsim Machado

RIO DE JANEIRO

2025

ALINE LORENLAY F. GUSMÃO MADUREIRA

VERÔNICA MARTINS DE ARAÚJO

**IMUNOTERAPIA COM CAR-T CELL, EFICÁCIA E TOXICIDADE EM PACIENTES
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULA B (LLA-B).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Fábio de Moura Camara.

Coorientador: Daniel Escorsim Machado.

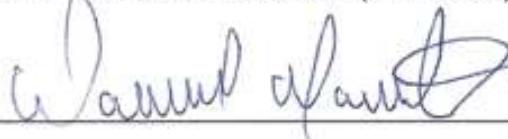
Aprovadas em:

BARRA DA TIJUCA, 26 de novembro de 2025.

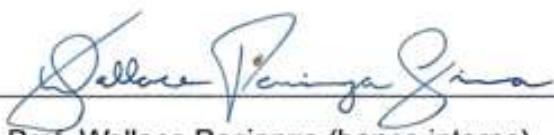
BANCA EXAMINADORA



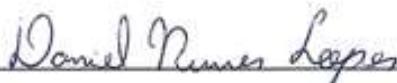
Prof. Fábio de Moura Camara (orientador)



Prof. Daniel Escorsim Machado (coorientador)



Prof. Wallace Pacienza (banca interna)



Prof. Daniel Nunes Lopes. (banca externa)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança em cada etapa desta caminhada, por iluminar meus passos e me sustentar nos momentos de incerteza, permitindo que este sonho se tornasse realidade. À minha mãe, Geisa, por todo amor, apoio incondicional e incentivo diário. Sua dedicação e confiança em mim foram o alicerce que me manteve firme até aqui. Ao meu marido, Pedro, por sua paciência, compreensão e companheirismo durante essa jornada. Obrigada por estar ao meu lado em cada desafio, acreditando em mim mesmo quando eu duvidava. A minha dupla nesse trabalho, Verônica, por compartilhar comigo muitos momentos de ansiedade e nervosismo. Aos meus mestres, professores e orientadores, em especial os professores Fábio Camara e Daniel Machado, que compartilharam seus conhecimentos com tanta generosidade e compromisso. A minha banca, Professores Wallace Pacienza e Daniel Lopes, por terem aceitado esse convite e estarem aqui na minha última avaliação. Cada ensinamento foi essencial para minha formação acadêmica e pessoal ao longo desses quatro anos de faculdade. A todos que, de alguma forma, contribuíram para a construção deste trabalho e para a realização deste sonho, deixo aqui minha mais sincera gratidão.

Aline Lorenlay.

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças e resiliência para concluir meu curso. Agradeço aos meus amados filhos Lucas e Felipe pelos incentivos e apoio sempre me ouvindo, ao meu esposo pelo apoio, as minhas noras Nathalia e Júlia pelos incentivos e conselhos, agradeço aos meus professores e a meu coordenador Wallace por toda ajuda. Agradeço a minha dupla Aline Lorenlay pelo apoio na realização desse projeto em conjunto, agradeço a meu orientador Fabio Camara e meu coorientador Daniel Machado por toda ajuda com seus conhecimentos. Obrigada a minha banca Wallace e Daniel Lopes por aceitar o nosso convite, agradeço a nossa professora Thuany pela ajuda. Meu muito obrigada a todos.

E agradeço a todos que de alguma forma estiveram presentes e contribuíram para a realização desse sonho.

Verônica Martins.

Lista de Figuras

Figura 1: Formação desordenada de Blastos leucêmicos na medula óssea.....	8
Figura 2: Epidemiologia da LLA-B no Brasil.....	9
Figura 3: Fluxograma do processo de produção células CAR-T.....	10
Figura 4: Evolução das gerações de Car-T.....	12
Figura 5: Estrutura da construção do receptor de antígeno quimérico Tisagenlecleucel	13
Figura 6: Fluxograma representando o processo de seleção das referências incluídas na revisão sistemática	17
Figura 7: Gráfico dos óbitos após a infusão de Tisagenlecleucel.....	20
Figura 8: Gráfico representando outras disfunções orgânicas graves após a administração do Tisagenlecleucel	22
Figura 9: Eventos adversos e resposta ao tratamento com Tisangelecleucel em adultos com LLA-B r/r	24

Lista de Tabelas

Tabela 1- Terapias CAR-T aprovadas até 2025.....	11
Tabela 2- Compilado de artigos selecionados.....	17
Tabela 3-Taxas de pacientes que obtiveram sucesso ou não com imunoterapia CAR-T após certo período da administração do tratamento.....	17
Tabela 4- Eventos adversos de interesse especial dentro de 8 semanas após infusão, independente da relação com o Tisagenlecleucel.....	17
Tabela 5- Eventos adversos graves associados ao uso do Tisagenlecleucel em pacientes pediátricos com LLA-B r/r	21
Tabela 6 - Resultados obtidos com diferentes formas de manejo do Tisangelecleucel	23
Tabela 7: Artigos de perspectivas futuras para imunoterapia com células CAR-T	27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	15
3 RESULTADOS	16
3.1 Artigo 1 - Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia	18
3.2 Artigo 2 - Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.....	20
3.3 Artigo 3 - Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia	22
4 DISCUSSÃO	25
4.1 Perspectivas futuras.....	27
5 CONCLUSÃO	29
6 REFERÊNCIAS.....	30

IMUNOTERAPIA COM CAR-T CELL, EFICÁCIA E TOXICIDADE EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA-B).

Aline Lorenlay F. Gusmão Madureira¹

Verônica Martins de Araújo¹

Daniel Escorsim Machado²

Fábio de Moura Camara³

RESUMO

A imunoterapia com células CAR-T representa uma inovação no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B), especialmente em casos recidivantes ou refratários. Este estudo realizou uma revisão sistemática sobre a eficácia e toxicidade dessa terapia, analisando ensaios clínicos publicados entre 2015 e 2025 nas bases PubMed e BVS, conforme o protocolo PRISMA. Foram incluídos três estudos principais que avaliaram o uso do Tisagenlecleucel (Kymriah®). Os resultados demonstraram altas taxas de remissão ($\approx 80\text{--}90\%$), principalmente em pacientes pediátricos, e sobrevidas globais superiores a 70% em um ano. Entretanto, observou-se elevada incidência de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e neurotoxicidade (ICANS), classificadas como efeitos adversos graves. Conclui-se que a terapia CAR-T é altamente eficaz, mas requer monitoramento clínico intensivo e protocolos individualizados para minimizar riscos e ampliar seu acesso no tratamento da LLA-B.

Palavras-chave: “Células CAR-T”. “receptor quimérico de antígeno”, “Tratamento de LLA”. “Síndrome de liberação de citocinas”. “neurotoxicidade” “CTL019”. “Tisagenlecleucel”.

ABSTRACT

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy represents an innovation in the treatment of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL), especially in relapsed or refractory cases. This study conducted a systematic review on the efficacy and toxicity of this therapy by analyzing clinical trials published between 2015 and 2025 in the PubMed and BVS databases, following the PRISMA protocol. Three major studies evaluating Tisagenlecleucel (Kymriah®) were included. The results demonstrated high remission rates ($\approx 80\text{--}90\%$), particularly among pediatric patients, and overall survival exceeding 70% after one year. However, a high incidence of cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) was observed, both classified as severe adverse events. It is concluded that CAR-T therapy is highly effective, but requires intensive clinical monitoring and individualized protocols to minimize risks and expand accessibility in the treatment of B-ALL.

Keywords: “CAR-T cells”. “Chimeric Antigen Receptor (CAR)”. “Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)”. “Cytokine Release Syndrome (CRS)”. “Neurotoxicity”. “CTL019”. “Tisagenlecleucel”

¹Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO-AFYA.

²Mestre e Doutor em Ciências Morfológicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ, graduado em Farmácia e Bioquímica.

³Farmacêutico formado pela UFF, pós graduado em Análises Clínicas, professor da Universidade Unigranrio, farmacêutico SES do Rio de Janeiro. Avaliador Técnico do INMETRO, nas normas ABNT 17.025, ABNT 17.043 e ABNT 15.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos que compromete a hematopoiese normal, uma vez que essas células ocupam todo o espaço dentro da medula óssea antes de ganhar o sangue periférico, (figura1) o que acarreta manifestações clínicas como anemia, leucocitose, trombocitopenia e aumento de órgãos como fígado e baço (OKANE; NETO, 2021). Este tipo de neoplasia pode afetar tanto os linfócitos do tipo B quanto os linfócitos do tipo T, sendo que apenas 15% dos casos são da linhagem do tipo T, enquanto 85% envolvem linfócitos B (CARVALHO.A, et al,2023).

Figura 1: Formação desordenada de Blastos leucêmicos na medula óssea.

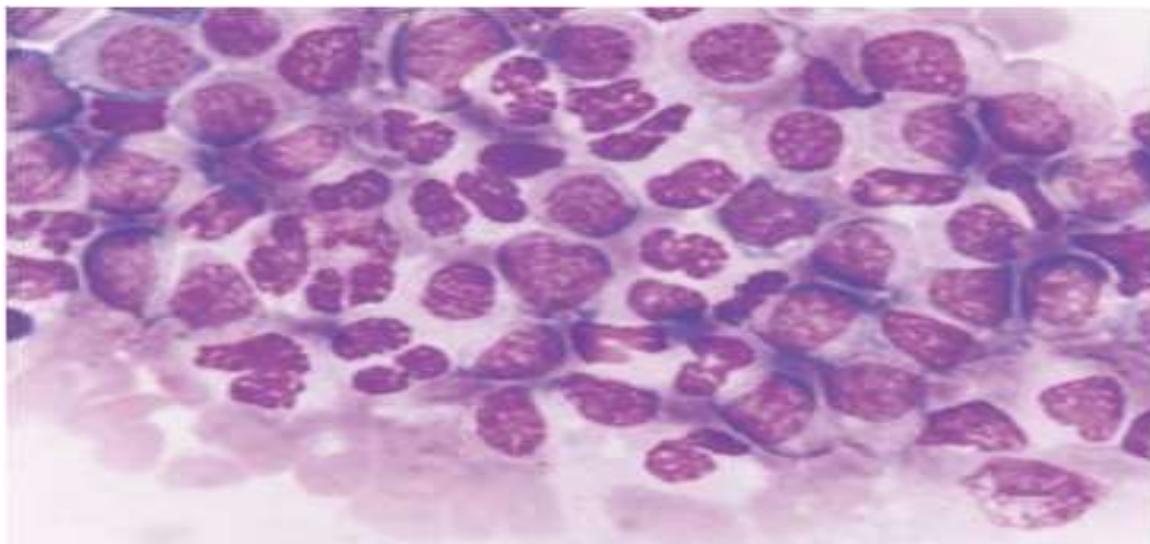


Imagen de microscopia demostrando a medula óssea tomada por blastos leucêmicos.

Fonte: Revista Abrale, 2020.

No Brasil, a LLA-B apresenta uma taxa de incidência ajustada por idade de aproximadamente 3 a 4 casos por 100.000 habitantes por ano, com predomínio no sexo masculino (57,3%) e maior ocorrência na faixa etária de 0 a 19 anos, que corresponde a 43,8% dos casos (HTCT, 2023). Essa condição representa cerca de 75% dos casos de leucemia pediátrica, com pico de incidência entre 2 e 5 anos de idade (HTCT, 2023), obtém uma queda acentuada em adolescentes e jovens adultos (AYA), e sua incidência volta a subir em adultos e idosos. O gráfico da figura 2 demonstra uma média de a incidência de casos registrados no Brasil por faixa etária entre 1998 e 2023.

Figura 2: Epidemiologia da LLA-B no Brasil.

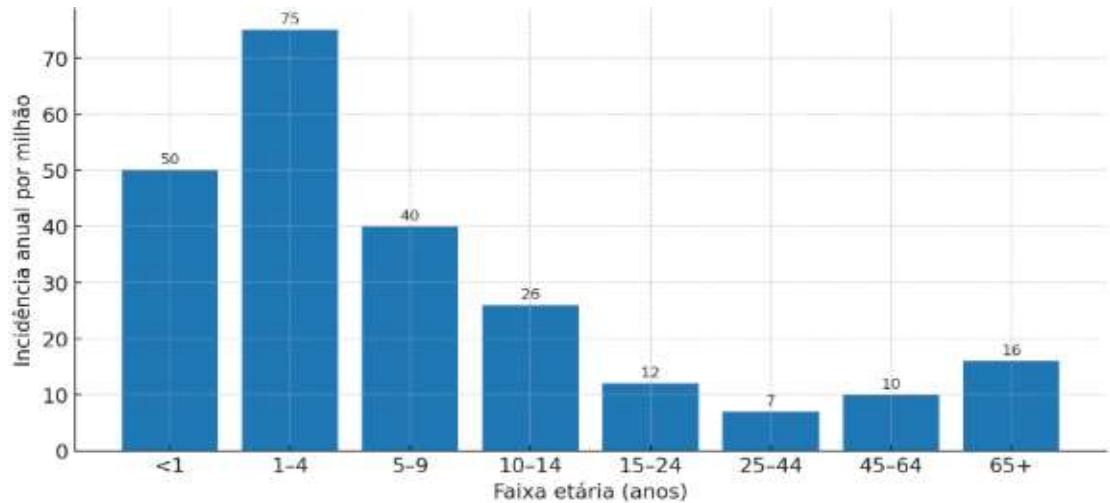


Gráfico com valores estimados para o Brasil, montadas a partir de registros de câncer de base populacional (PBCR) e da literatura nacional/internacional — picos altos em 1–4 anos (~70–80/milhão), queda na adolescência, e leve novo aumento em idosos.

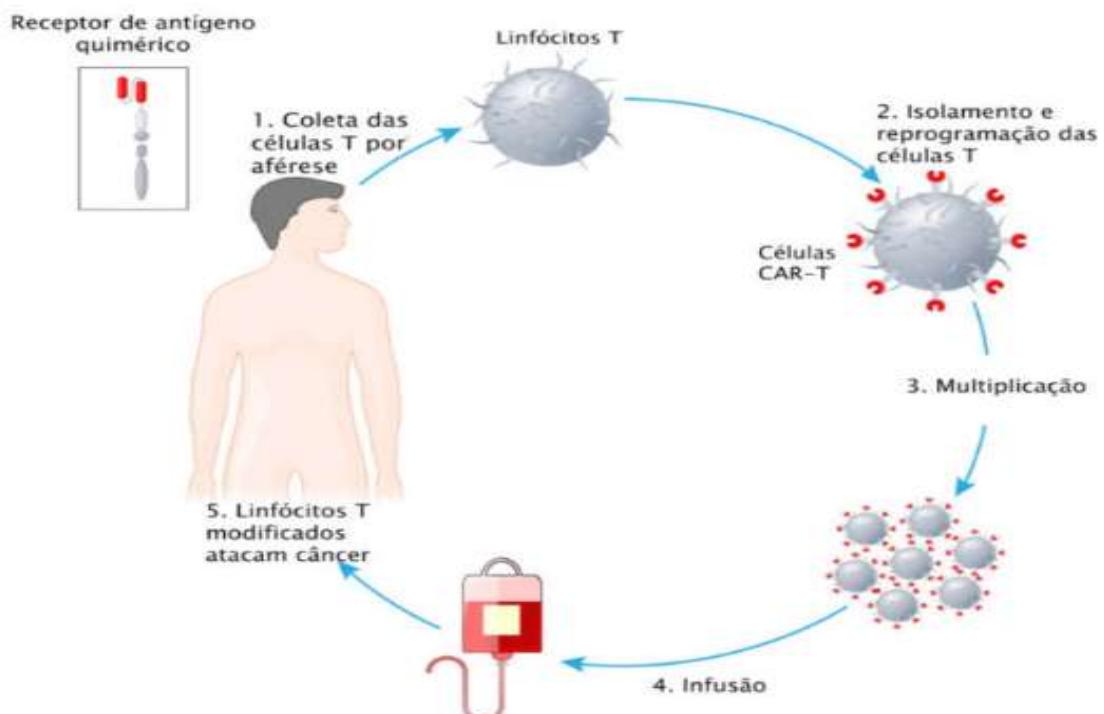
Fonte: Adaptado de Inca, 2021.

O tratamento convencional da LLA-B envolve quimioterapia, que visa a redução das células cancerígenas sendo realizado por meio de poliquimioterapia intensiva em múltiplas fases — indução, consolidação e manutenção — associada à profilaxia do sistema nervoso central com quimioterapia intratecal (ONCOLOGIA BRASIL, 2023). Este tratamento utiliza medicamentos que causam toxicidade, interrompendo a produção de células na medula afetada já que a quimioterapia impacta tanto as células tumorais quanto as células normais, levando a diversos efeitos colaterais, e a redução da função medular. Em pacientes com alto risco ou recidiva, pode ser indicado o transplante de medula óssea (ABRALE, 2025). Nos casos com cromossomo Philadelphia positivo (Ph+), além da quimioterapia, são utilizados inibidores de tirosina-quinase como o imatinibe, otimizando a resposta terapêutica (BRASIL, 2021). No entanto, muitos pacientes enfrentam recaídas a essas abordagens convencionais, resultando em um prognóstico desfavorável (HAN Y, LIU D, LI L., 2020).

Nos últimos anos, a terapia com células T modificadas geneticamente, conhecida como CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*), emergiu como uma alternativa promissora para pacientes com LLA-B refratária ou em recaída. Essa abordagem consiste na coleta de linfócitos T do paciente, modificação genética para expressão de um receptor quimérico específico para抗ígenos tumorais, expansão in

vitro e infusão no paciente, visando à destruição seletiva das células leucêmicas (BUTANTAN, 2023). A produção das células CAR-T é um processo bem complexo, inicialmente, as células são coletadas do sangue do paciente (Figura 3) por meio de leucoférese (PISCOPO, et al,2018), sem uso de fatores de estimulação de colônia de granulócitos, o que permite que essas células se desenvolvam e amadureçam naturalmente. Em seguida, essas células são separadas e ligadas a um vetor viral (lenticulares) ou vetores não virais que são utilizados em manipulação de engenharia genética (CHOCARRO L, et al,2022), contendo o gene que codifica o receptor quimérico de antígeno (CAR), projetado para reconhecer antígenos tumorais específicos, como o CD19 em casos da LLA-B (MAUDE et al., 2018; FITZGERALD et al., 2017). Após a modificação genética, as células passam por uma fase de expansão ex vivo, em condições estéreis e controladas, até atingir uma dose terapêutica adequada. Por fim, o produto final é submetido a rigorosos testes de qualidade, pureza e potência, antes de ser infundido no paciente após regime de linfodepleção com quimioterapia leve, que favorece a expansão in vivo das células modificadas (FREY et al., 2020).

Figura 3: Fluxograma do processo de produção células CAR-T.



Esquema de produção das células CAR-T iniciando com a coleta autóloga das células t do paciente por aférese, seguida de manipulação genética através de um lentivírus, expansão ex vivo das células modificadas e por último a infusão dessas células no paciente.

Fonte: Revista Abrale, 2020.

Atualmente, diversas terapias com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) já estão aprovadas e disponíveis para uso clínico em neoplasias hematológicas. Esses produtos atuam principalmente contra antígenos B, como CD19 e BCMA, e são indicados para LLA-B refratária ou recidivada, linfomas de células B e mieloma múltiplo. Entre as terapias aprovadas pela FDA e já incorporadas em alguns países, destacam-se: tisagenlecleucel (Kymriah®), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®), brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), idecabtagene vicleucel (Abecma®) e ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) (JUNE et al., 2018)

No Brasil, o medicamento Kymriah® (Tisagenlecleucel), desenvolvido pela Novartis, foi o primeiro produto de terapia avançada com células CAR-T aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2022. Este tratamento é indicado para pacientes pediátricos e jovens adultos com LLA de células B em recaída ou refratária, representando um avanço significativo na terapêutica oncológica hematológica (ANVISA, 2022).

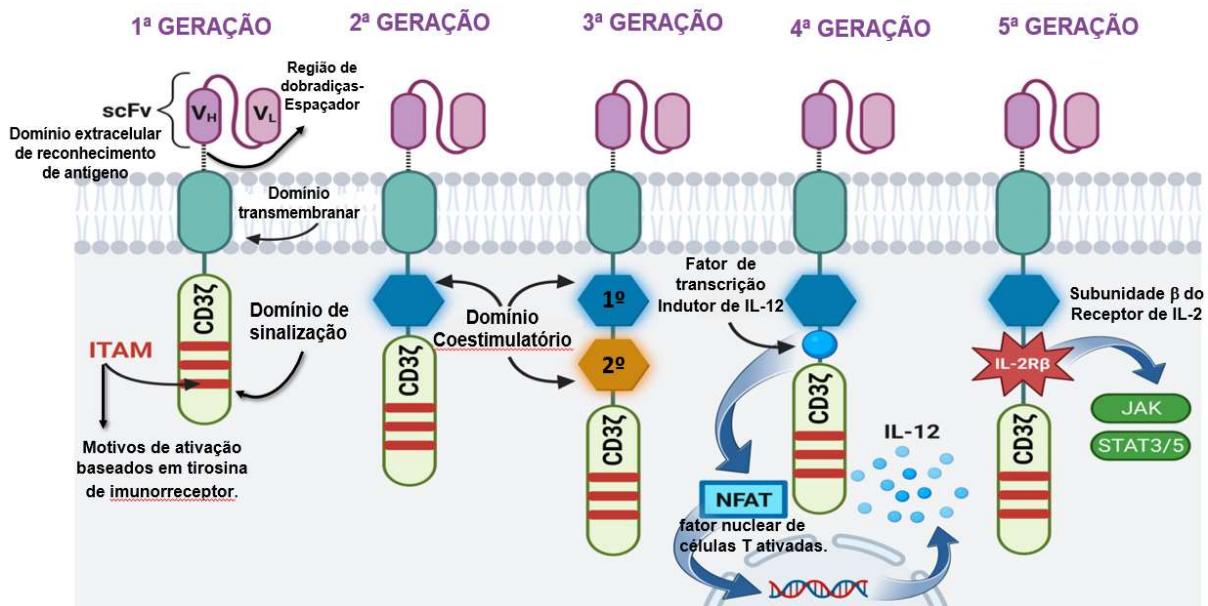
Tabela 1: Terapias CAR-T aprovadas até 2025.

Terapia (nome comercial)	Alvo	Domínio coestimulat.	Doenças tratadas	Ano de aprovação FDA	OBS	Fonte
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	CD19	4-1BB (CD137) + CD3-ζ	LLA B em crianças/jovens adultos; Linfoma difuso de grandes células B	2017	1ª CAR-T aprovada no mundo	MAHMOOD et al., 2022
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)	CD19	CD28 + CD3-ζ	Linfomas agressivos de células B (DLBCL, PMBCL)	2017	Resposta rápida, maior risco de CRS/ICANS	NEELAPU et al., 2017
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)	CD19	CD28 + CD3-ζ	Linfoma de células do manto; LLA B refratária em adultos	2020	Derivada do Yescarta, adaptada a outras doenças	WANG et al., 2020
Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®)	CD19	4-1BB (CD137) + CD3-ζ	Linfomas B grandes recidivados/refratários	2021	Produz células CD4+ e CD8+ separadas para melhor controle	JUNE; SIDERIS; SARGEANT, 2021
Idecabtagene vicleucel (Abecma®)	BCMA	4-1BB (CD137) + CD3-ζ	Mieloma múltiplo recidivado/refratário	2021	1ª CAR-T anti-BCMA aprovada	MUNSHI et al., 2021
Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®)	BCMA	4-1BB (CD137) + CD3-ζ	Mieloma múltiplo recidivado/refratário	2022	Possui dois scFv contra BCMA → maior afinidade	BERDEJA et al., 2021

Fonte: Elaborado pelos autores.

A terapia com células CAR-T evoluiu até a quinta geração, marcada por aprimoramentos estruturais e funcionais significativos. As células de primeira geração possuíam apenas o domínio ativador CD3 ζ , apresentando baixa persistência e eficácia clínica (JUNE et al., 2018). A segunda geração, base dos produtos comerciais como o Tisagenlecleucel (Kymriah®), incorporou um domínio coestimulatório adicional (CD28 ou 4-1BB), promovendo maior expansão e durabilidade das células T (MAUDE et al., 2018; FREY et al., 2020). A terceira geração agregou dois domínios coestimuladores simultâneos (CD28 + 4-1BB), ampliando o potencial antitumoral (POPOV; MOLINA, 2023). Já a quarta geração (TRUCKs) incluiu genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, como IL-12, otimizando a resposta imune local e reduzindo a toxicidade sistêmica (POPOV, et al, 2023). Por fim, a quinta geração, ainda experimental, combina sinais coestimuladores com vias de JAK/STAT, conferindo maior controle, segurança e eficácia (BENJAMIN et al., 2022).

Figura 4: Evolução das gerações de CAR-T.



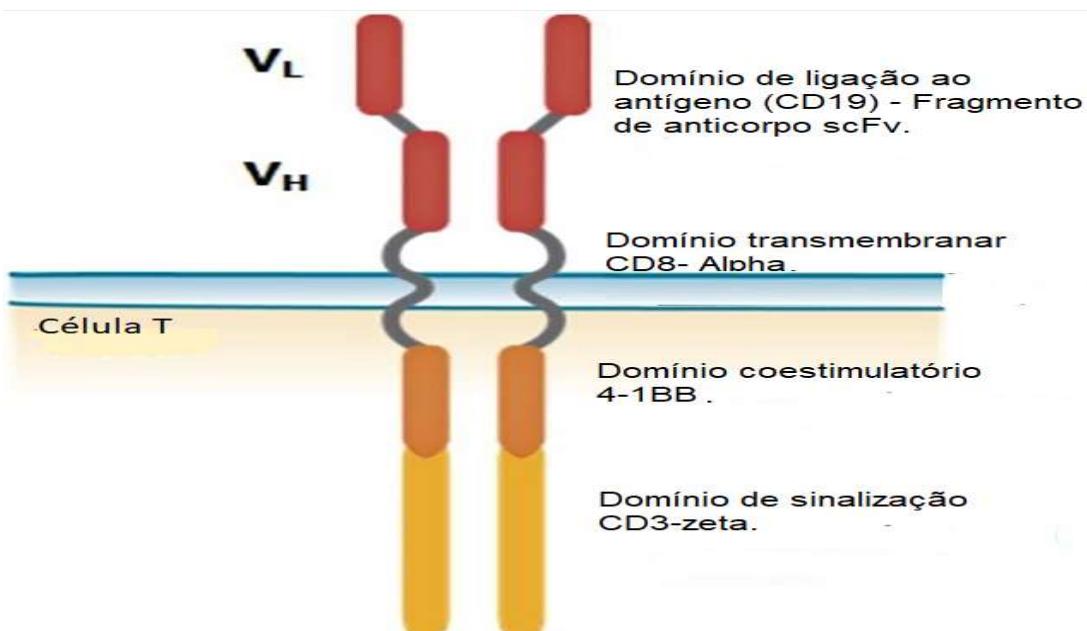
Estrutura das diferentes gerações de CAR: A primeira geração contém apenas o domínio citoplasmático CD3 ζ com três motivos de ativação baseados em tirosina de imunorreceptores (ITAMs). Na segunda geração temos a adição do domínio coestimulatório. Já na terceira geração mais um domínio coestimulatório é adicionado. Na quarta geração, além de um domínio coestimulatório, possui a adição de um fator de transcrição que induz a produção de citocinas inflamatórias. A quinta e última geração, além de um domínio coestimulatório, contém IL-2R β , que desencadeia a ativação da via JAK/STAT.

Fonte: Adaptado de: Cancers, 2023.

Todos os produtos aprovados até 2025 para terapia celular adotiva são de segunda geração, tendo como estrutura da célula CAR-T um receptor quimérico composto por um domínio extracelular derivado de anticorpo monoclonal, uma região transmembranar e domínios intracelulares coestimuladores e ativadores (EINSTEIN, 2023).

No caso do Kymriah® (Tisagenlecleucel, CTL019), temos uma terapia imunocelular autóloga inovadora, na qual as células T do próprio paciente são geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR) direcionado ao CD19, marcador expresso em células B malignas. A estrutura desse CAR é formada por um fragmento de anticorpo de cadeia única murino (scFv), responsável pelo reconhecimento do CD19, acoplado aos domínios de sinalização intracelular CD3- ζ e 4-1BB (CD137). O domínio CD3- ζ desencadeia a ativação das células T e a resposta antitumoral, enquanto o domínio 4-1BB confere maior expansão clonal e persistência das células geneticamente modificadas, prolongando sua atividade no organismo. Dessa forma, ao reconhecer o CD19 nas células leucêmicas, o Tisagenlecleucel induz a ativação, a proliferação sustentada e a ação citotóxica das células T, promovendo a eliminação seletiva das células tumorais (JUNE et al., 2018)

Figura 5: Estrutura da construção do receptor de antígeno quimérico Tisagenlecleucel.



Estrutura do Tisagenlecleucel que é formado por um domínio de ligação de antígeno composto por um fragmento de anticorpo murino, um domínio transmembranar, um domínio coestimulatório e um domínio de sinalização. (Abreviações: V_H, região variável da cadeia pesada; V_L, região variável da cadeia leve.)

Fonte: Adaptado de ALI S, et al, 2019.

A terapia com células CAR-T, embora inovadora, está associada a alguns efeitos adversos que exigem monitoramento clínico rigoroso. A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é a complicação mais comum, podendo evoluir para falência multissistêmica em casos graves (MAYO CLINIC, 2023). A neurotoxicidade manifesta-se por confusão, delírio, convulsões e, em casos extremos, edema cerebral ou coma (MAYO CLINIC, 2023). A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) caracteriza-se por ativação excessiva de macrófagos e linfócitos, com hemofagocitose e lesão multiorgânica (ONCOLOGIA BRASIL, 2023), a fuga tumoral pela perda do antígeno CD19 também acarreta uma grande busca por ajustes nessa terapia, com ensaios clínicos em andamento que visam aumentar a especificidade no alvo (FRANKS et al., 2020). Outro desafio é o período prolongado de fabricação das células, que pode levar de 2 a 4 semanas, limitando a aplicação imediata da terapia (MAYO CLINIC, 2023). Além disso, o alto custo restringe o acesso, tornando a terapia disponível apenas para uma parcela limitada da população (BUTANTAN, 2023).

A terapia com células CAR-T está associada a toxicidades imunomediadas que requerem reconhecimento precoce e monitoramento especializado. A síndrome de liberação de citocinas (SLC) é uma das complicações mais características, resultante da ativação exacerbada das células T geneticamente modificadas, que desencadeia uma tempestade de citocinas inflamatórias. Clinicamente, a SLC manifesta-se inicialmente por febre persistente, mialgia, fadiga e calafrios, podendo evoluir com hipotensão, taquicardia, dispneia e hipoxemia. Em situações mais graves, observa-se disfunção multissistêmica, incluindo insuficiência respiratória e comprometimento cardiovascular, exigindo suporte intensivo (XIAO, 2021).

A neurotoxicidade associada à terapia CAR-T, denominada ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome), constitui outra complicação relevante. Esse quadro é caracterizado por uma ampla gama de manifestações neurológicas, que podem surgir desde os primeiros dias após a infusão das células. Os sintomas incluem cefaleia, confusão mental, alterações na linguagem, dificuldade de escrita, agitação psicomotora e delírios. Em casos mais severos, podem ocorrer convulsões, redução do nível de consciência, edema cerebral e até coma, configurando um risco de alta gravidade para o paciente (HAN et al., 2024).

Outro efeito adverso descrito é a linfohistiocitose hemofagocítica (LHH), também chamada de síndrome de ativação macrofágica. Essa complicação resulta de

uma resposta inflamatória desregulada, com hiperativação de linfócitos e macrófagos, levando à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias. Os sinais clínicos incluem febre persistente, citopenias, hepatoesplenomegalia e, em situações críticas, falência multiorgânica associada a hemofagocitose tecidual. Embora menos frequente, é considerada um evento potencialmente letal e de difícil manejo clínico (FDA, 2024).

Além das complicações clínicas, há desafios adicionais relacionados à logística da terapia CAR-T, como o tempo necessário para o preparo das células autólogas. Durante esse período, que pode se estender por semanas, pacientes com doença agressiva podem evoluir clinicamente sem acesso imediato ao tratamento. Esses aspectos reforçam que, apesar de seu potencial terapêutico revolucionário, a CAR-T permanece associada a riscos significativos e limitações práticas que impactam sua aplicabilidade (FITZGERALD et al., 2017). Diante disso, este trabalho justifica-se pela necessidade de ampliar o conhecimento sobre o tema, a compreensão do seu potencial, limitações e perspectivas futuras, contribuindo assim para avanços das estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento dessa neoplasia.

O objetivo deste trabalho é discutir o impacto da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, enfatizando sua eficácia, suas implicações clínicas e desafios relacionados à sua aplicação. Para atingir essa meta, busca-se compreender o mecanismo de ação da terapia CAR-T e seu uso clínico no tratamento da LLA-B, considerando taxa de remissão e potencial de cura a longo prazo; identificando os seus principais efeitos adversos, incluindo toxicidade e desafios de acessibilidade; discutir perspectivas futuras e desafios que possam contribuir para tornar essa terapia mais segura, eficaz e viável na prática clínica.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática com uma abordagem qualitativa e quantitativa. A seleção dos artigos científicos foi realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A presente revisão seguiu as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Utilizamos combinações dos seguintes

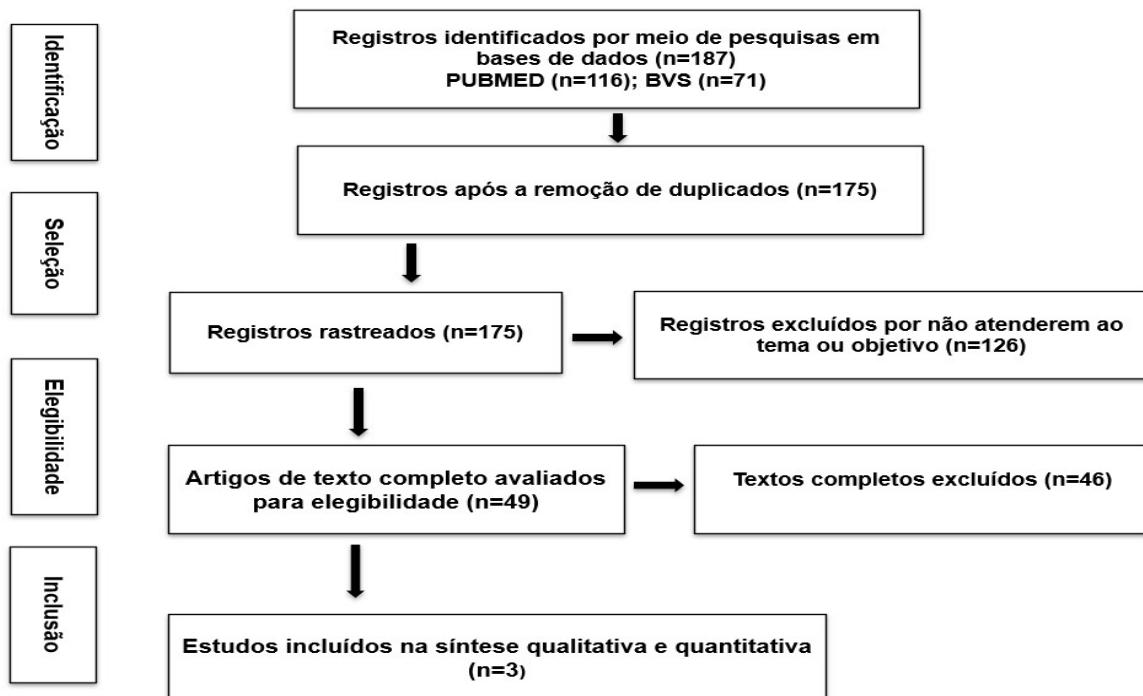
descritores: “CAR-T cells”, “Chimeric Antigen Receptor (CAR)”, “Acute Lymphoblastic Leukemia treatment”, “Cytokine Release Syndrome (CRS)”, “Neurotoxicity”, “CTL019”, “Tisagenlecleucel” e em português, “Células CAR-T”, “receptor quimérico de antígeno”, “Tratamento de LLA”, “Síndrome de liberação de citocinas” “neurotoxicidade” “CTL019” “Tisagenlecleucel”. Foram aplicados operadores booleanos “AND” e “OR” para otimizar os resultados. Assegurando a relevância e a confiabilidade das fontes de pesquisa escolhidas. A busca foi refinada por tipo de documento como “Clinical Trial” na base de dados PubMed e na base de dados BVS a busca foi refinada por “Ensaio Clínico Controlado”.

Os critérios de inclusão englobam artigos publicados entre janeiro de 2015 a março de 2025, artigos originais que abordassem diretamente a aplicação de células CAR-T em pacientes com LLA-B(r/r). Foram excluídos artigos sem relevância para os objetivos desta pesquisa, publicações em idiomas diferentes do inglês e português, estudos sobre outros tipos de malignidades hematológicas, bem como artigos fora do período de publicação estabelecido, também foram desconsiderados estudos de metanálise que não apresentassem relevâncias para o tema em análise.

3 RESULTADOS

Na pesquisa realizada foram encontrados 187 artigos nas bases de dados, sendo estes 116 encontrados no PubMed e 71 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a remoção das duplicatas e inclusão dos relatos que atenderam aos critérios de elegibilidade, 175 artigos foram selecionados para avaliação do texto integral. Destes, 126 foram excluídos, por não atenderem ao tema ou objetivo, restando um total de 49, desses, 46 foram excluídos estarem com textos complexos ou fora do real objetivo do trabalho, resultando em 3 artigos selecionados para revisão sistemática, conforme mostrado na Figura 6.

Figura 6: Fluxograma representando o processo de seleção das referências incluídas na revisão sistemática.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Os 3 artigos selecionados são ensaios clínicos publicados entre janeiro de 2015 e junho de 2025, que estão dispostos na tabela 6.

Tabela 2: Compilado de artigos selecionados.

Artigos Selecionados	Autores	Tipo de artigo	Objetivo
Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia	Shannon L Maude, Theodore W Laetsch, Jochen Buechner, et al.	Ensaio Clínico	Estudo global multicêntrico que avalia o tisagenlecleucel em AYA com LLA-B r/r.
Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia	Julie C Fitzgerald, Scott L Weiss, Shannon L Maude, et al.	Ensaio Clínico	Busca o momento, a gravidade e o manejo intensivo da SLC após terapia com CAR-T.
Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia	Noelle V Frey, Pamela A Shaw, Elizabeth O Hexner, et al.	Ensaio Clínico	Otimização da terapia com CAR-T em adultos com LLA-B, com uma nova estratégia de manejo.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

3.1 Artigo 1 - Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia

O estudo global de fase 2 avaliou a eficácia e segurança da terapia CAR-T com Tisagenlecleucel em 75 crianças e jovens adultos com LLA-B redicivante ou refratária que para serem elegíveis precisavam ter idades entre 3 a 21 anos de idade no momento do diagnóstico, além disso, era necessário possuir pelo menos 5% de blastos na medula óssea. A taxa de remissão (CR + CRI) foi de 81% até 3 meses, com todos os pacientes respondedores livres de doença mínima residual. A sobrevida livre de eventos (EFS) foi de 73% aos 6 meses e 50% ao ano, enquanto a sobrevida global (OS) atingiu 90% em 6 meses e 76% em 12 meses. A persistência das células CAR-T foi observada por até 20 meses, como podemos observar na Tabela 3.

Tabela 3: Taxas de pacientes que obtiveram sucesso ou não com imunoterapia CAR-T após certo período da administração do tratamento.

Indicador N= 75 Pacientes	3 meses (%)	6 meses (%)	12 meses (%)	Observações
Taxa de remissão Global (CR + CRI)	81 % (61) 45 RC 16 RCi	—	—	—
Sobrevida livre de eventos (EFS)	—	73 %	50 %	—
Sobrevida global (OS)	—	90 %	76 %	—
Duração mediana da remissão	—	—	—	Não atingida
Persistência de CAR-T no sangue	—	—	—	Até 20 meses de observação

Fonte: Adaptado de Maude S., et al, 2018.

Quanto à segurança, 88% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso de grau 3 ou 4, sendo que destes, 73% apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao Tisagenlecleucel. Os pacientes foram avaliados pelas 8 semanas seguintes a infusão e foi constatado que, 77% dos pacientes desenvolveram síndrome de liberação de citocinas (SLC), e 40% tiveram eventos neurológicos, sem ocorrência de edema cerebral, e todos foram manejados com suporte. A síndrome de liberação

de citocinas foi observada em 58 dos 75 pacientes (77%), com tempo mediano de início de 3 dias e duração mediana de 8 dias. Aproximadamente 35 de 75 dos pacientes (47%) necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), com permanência mediana de 7 dias. Entre as intervenções, 19 pacientes (25%) receberam vasopressores em altas doses, 33 (44%) necessitaram de suplementação de oxigênio, 10 (13%) ventilação mecânica, 7 (9%) foram submetidos à diálise e 28 (37%) receberam tocilizumabe para manejo do quadro. No que se refere à toxicidade neurológica, 30 pacientes (40%) apresentaram eventos dentro de 8 semanas após a infusão, sendo 10 (13%) de grau 3, sem relatos de edema cerebral ou eventos de grau 4. Os sintomas mais comuns foram encefalopatia (11%), estado confusional (9%), delírio (9%), tremor (8%), agitação (7%), sonolência (7%) e convulsão (1 caso, grau 3). A maioria dos eventos ocorreu durante ou logo após a resolução da síndrome de liberação de citocinas, sendo mais frequentes em pacientes com quadros de maior gravidade. Entre os episódios de grau 3, 50% resolveram-se em 10 dias e 75% em 18 dias, enquanto quatro não se resolveram, estando associados à descontinuação terapêutica ou ao óbito (progressão da leucemia ou encefalite), sendo dois considerados relacionados ao Tisagenlecleucel, conforme Tabela 4.

Tabela 4: Eventos adversos de interesse especial dentro de 8 semanas após a infusão, independente da relação com o Tisagenlecleucel.

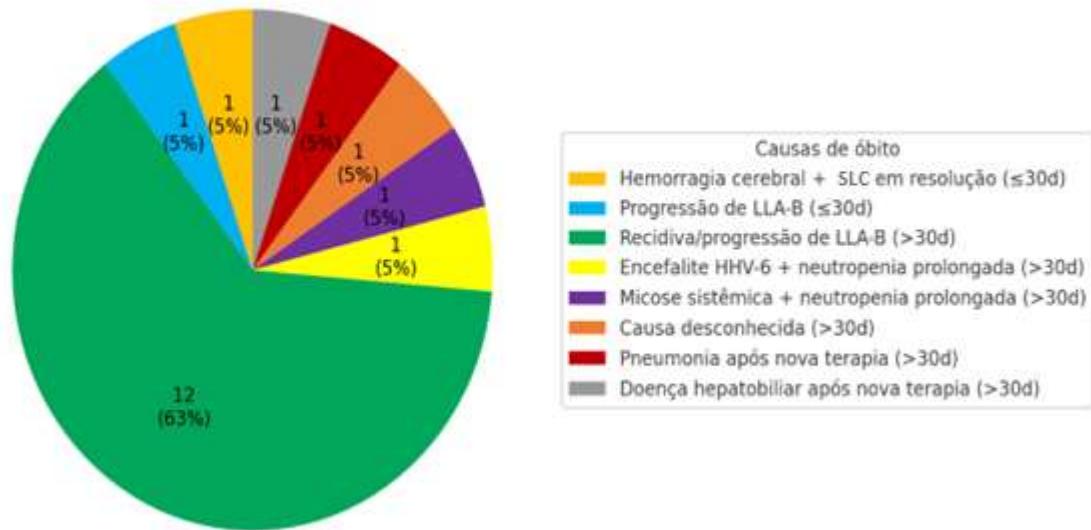
Tipo de evento Nº de pacientes =75	Qualquer série (Nº- %)	Grau 3 (Nº- %)	Grau 4 (Nº- %)
Qualquer evento adverso de interesse especial	67 – 89%	26 – 35%	30 – 40%
Síndrome de liberação de citocinas	58 – 77%	16 – 21%	19 – 25%
Evento neurológico	30 – 40%	10 – 13%	0
Infecção	32 – 43%	16 – 21%	2 – 3%
Neutropenia febril	26 – 35%	24 – 32%	2 – 3%
Citopenia não resolvida até o dia 28	28 – 37%	12 – 16%	12 – 16%
Síndrome de lise tumoral	3 – 4%	3 - 4%	0

Fonte: Adaptado de Maude S., et al, 2018.

Durante o acompanhamento clínico, foram registradas dezenove mortes após a infusão de Tisagenlecleucel. Em até 30 dias após a administração, dois óbitos foram relatados: um paciente faleceu por hemorragia cerebral, associada a quadro de coagulopatia e síndrome de liberação de citocinas sem resolução (15 dias após a infusão), enquanto outro evoluiu a óbito por progressão da LLA-B. Após 30 dias da infusão, ocorreram 17 mortes adicionais. Destas, 12 foram decorrentes de recidiva ou progressão da LLA de células B, um caso por encefalite positiva para HHV-6, associada a neutropenia e linfopenia prolongadas, e um caso por micose sistêmica, também relacionada à neutropenia prolongada. Além disso, houve um óbito de causa desconhecida. Outros dois pacientes faleceram após receberem novas terapias para LLA de células B, sendo um por pneumonia e outro por doença hepatobiliar, como visto na Tabela 5. Esse panorama evidencia que a maior parte dos óbitos esteve relacionada à progressão da doença de base, embora complicações infecciosas e eventos neurológicos graves também tenham contribuído para a mortalidade observada.

Figura 7: Gráfico dos óbitos após a infusão de Tisagenlecleucel.

Causas de óbito após infusão de Tisagenlecleucel (n=19)



Fonte: Adaptado de Maude S., et al, 2018.

3.2 Artigo 2 - Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia

No estudo clínico de fase I/IIa conduzido por Fitzgerald et al. (2017), foram avaliados 39 pacientes pediátricos e jovens adultos (mediana de idade de 11 anos)

com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada/refratária (LLA-B r/r) tratados com CTL019 (Tisagenlecleucel). A análise concentrou-se na caracterização da síndrome de liberação de citocinas e suas complicações associadas.

Dos pacientes incluídos, 92% desenvolveram SLC, sendo grau 1 em 8%, grau 2 em 41%, grau 3 em 18% e grau 4 em 28%. Os casos graves (graus 3-4) frequentemente demandaram internação em unidade de terapia intensiva, com tempo mediano de 5,6 dias até a admissão e permanência média de 7,8 dias. Os sintomas mais comuns foram febre persistente, taquicardia e mialgias, sendo que a febre apresentou maior duração nos pacientes com SLC grave (grau 3-4) (Tabela 6).

Além disso, parte dos pacientes desenvolveu manifestações compatíveis com síndrome de ativação macrofágica/info-histiocitose hemofagocítica (MAS/HLH), caracterizada por citopenias, hipofibrinogenemia e níveis extremamente elevados de ferritina, sendo que 12 pacientes preencheram os critérios para MAS/HLH.

Tabela 5: Eventos adversos graves associados ao uso do Tisagenlecleucel em pacientes pediátricos com LLA-B r/r.

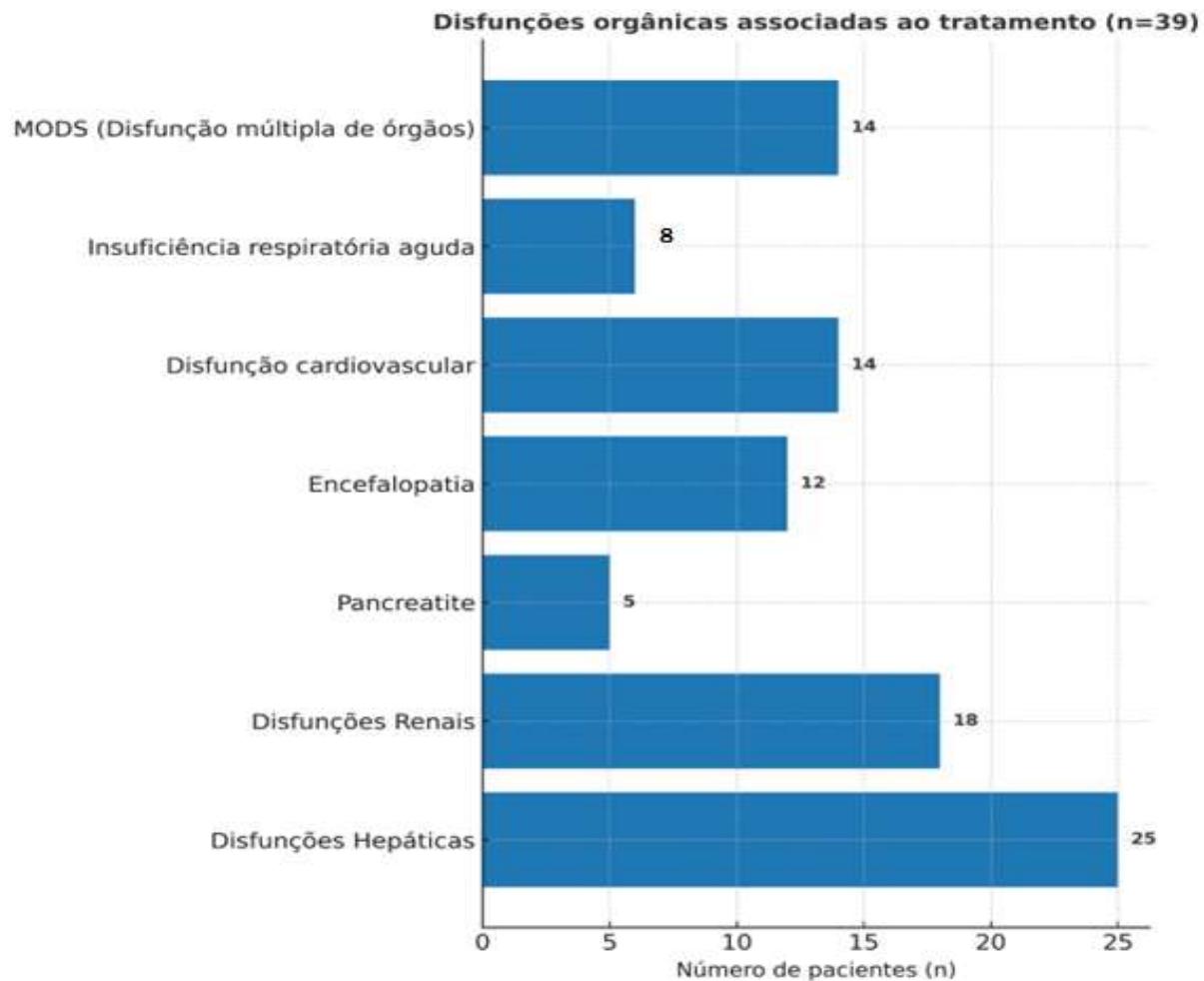
Evento adverso	Nº de pacientes (N=39)	Porcentagem
SLC	36	92%
• Grau 1	2	8%
• Grau 2	16	41%
• Grau 3	7	18%
• Grau 4	11	28%
Tratamento em UTI (Grau 3 = 5 e Grau 4= 11)	16	41%
MAS/HLH	12	30%
Insuficiência respiratória aguda	8	20%
Terapia com tocilizumabe (resposta positiva)	13	33%

Fonte: Adaptado de Fitzgerald et al., 2017.

As disfunções orgânicas apresentaram mediana de duração de 15 dias, com Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS) em 14 pacientes. Entre eles, 13 desenvolveram choque vasoplégico refratário e um apresentou miocardiopatia. A hipotensão foi sempre precedida de febre, e embora catecolaminas tenham sido utilizadas em todos os casos, apenas quatro responderam satisfatoriamente. A disfunção hepática foi a mais prevalente (64%), seguida de lesão renal aguda (LRA)

em 18 pacientes, sendo 9 em estágio 2-3, além de pancreatite (n=5) e encefalopatia com sintomas neurológicos reversíveis até o D18. Oito pacientes desenvolveram insuficiência respiratória, e cinco preencheram critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo pediátrico (SRPA). O tocilizumabe foi administrado em 13 dos 14 casos de disfunção cardiovascular, com melhora rápida da febre e taquicardia, enquanto oito pacientes necessitaram de corticosteroides. Todos os pacientes com SLC grau 4 tratados sobreviveram, sem casos de SLC grau 5, conforme ilustrado na figura 8.

Figura 8: Gráfico representando outras disfunções orgânicas graves após a administração do Tisagenlecleucel.



Fonte: Adaptado de Fitzgerald et al., 2017.

3.3 Artigo 3 - Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia

No estudo clínico conduzido por Frey et al. (2020), foram avaliados 35 adultos com leucemia linfoblástica aguda B recidivante ou refratária (r/r ALL) tratados com

terapia CAR-T anti-CD19 (CTL019) empregando diferentes estratégias de dose e manejo para evitar a síndrome de liberação de citocinas.

O estudo buscou avaliar estratégias de dose fracionada da terapia com CTL019 (tisagenlecleucel) em adultos com LLA-B r/r, visando otimizar a segurança sem comprometer a eficácia, especialmente em relação à síndrome de liberação de citocinas. Os pacientes selecionados para o ensaio foram tratados com células CAR-T (CTL019) em dois ensaios clínicos distintos. Todos os pacientes receberam regime prévio de linfodepleção e, posteriormente, a infusão de CTL019 em dois formatos: dose única ou dose fracionada em três dias consecutivos (10% no dia 1, 30% no dia 2 e 60% no dia 3), conforme a tabela 7. Esse fracionamento permitia suspender as infusões subsequentes caso houvesse manifestação precoce de síndrome de liberação de citocinas. Além disso, a dose total planejada de CTL019 variou ao longo do estudo em razão de modificações adaptativas no protocolo, realizadas em resposta aos resultados de eficácia e aos perfis de toxicidade observados.

Tabela 6: Resultados obtidos com diferentes formas de manejo do Tisangelecleucel.

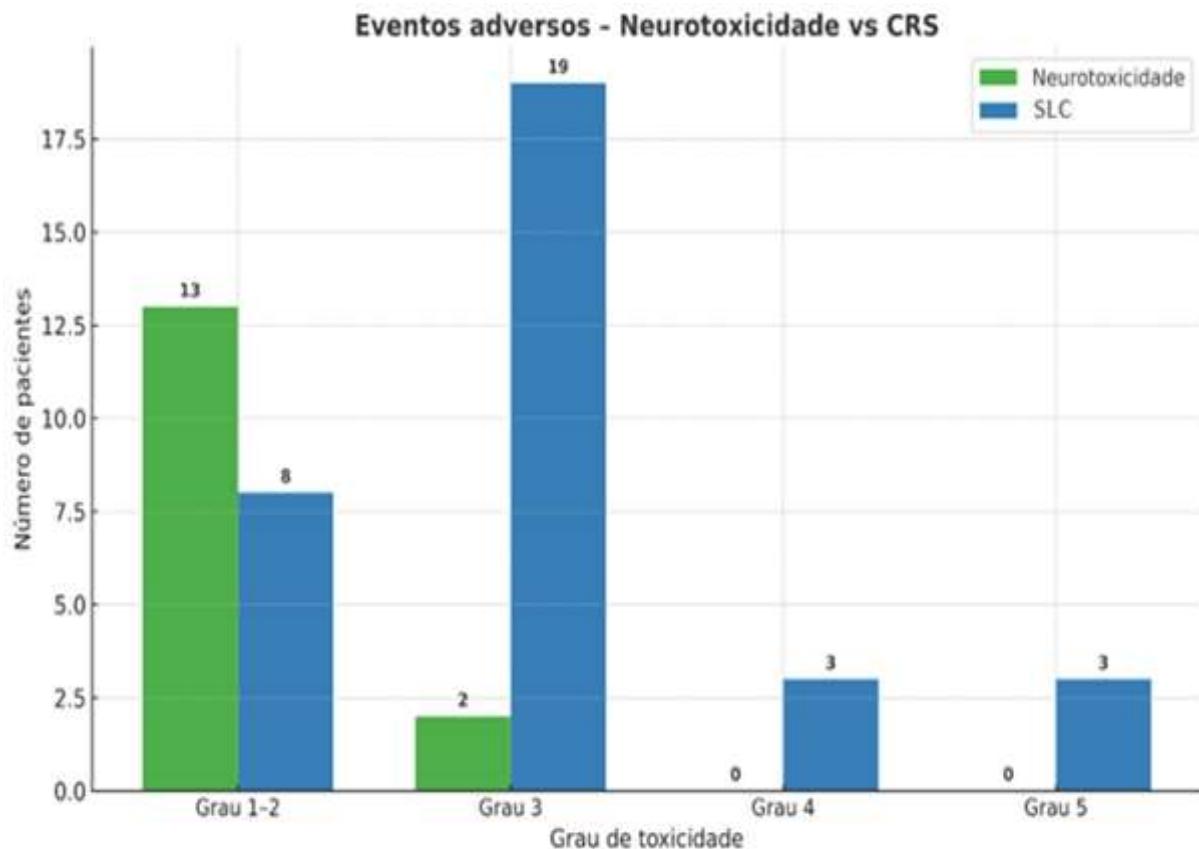
Grupo	Nº de pacientes	Taxa de Remissão Completa (RC)	Sobrevida Global (13 meses)	SLE (2 anos)	Comentários
Dose baixa (LD) células CTL019 (5×10^7)	9	33%	22%	0%	Toxicidade considerada manejável
Alta dose – única infusão (HDS) Células CTL019 (5×10^8)	6	50% (3/6)	17%	17%	3 mortes por SLC grave + sepse
Alta dose fracionada (HDF) Células CTL019 (5×10^8) D1: 10% = 9 pacientes D2: 30% = 4 pacientes D3: 60% = 7 pacientes	20	90%	73% (IC 95%: 46–88%)	49,5%	Ótima eficácia e SLC administrável

Fonte: Adaptado de Frey et al. (2020).

Em relação aos efeitos adversos associados ao tratamento foi constatado no D28 que houve toxicidade neurocognitiva em 40% dos pacientes (14/35), a maioria de grau 1–2 (37%), com apenas 6% apresentando grau 3. Não houve neurotoxicidade de grau 4. Um paciente do grupo de baixa dose (LD) evoluiu a óbito por hemorragia intracraniana associada à trombocitopenia. O evento adverso mais frequente foi a síndrome de liberação de citocinas, presente em 94% dos pacientes. Entre eles, 23%

tiveram SLC de grau 1–2, 54% grau 3, 9% grau 4 e 9% grau 5. Todos os três casos de SLC grau 5 ocorreram na coorte de alta dose única (HDS), estando associados a infecções concomitantes (influenza B, pneumonia por *Stenotrophomonas* e pneumonia por *Pseudomonas*). Nenhum caso de SLC grau 5 foi registrado no grupo de alta dose fracionada (HDF), que apresentou apenas um caso isolado de grau 4. (Figura 9).

Figura 9: Eventos adversos e resposta ao tratamento com Tisagelecleucel em adultos com LLA-B r/r.



Fonte: Adaptado de Frey et al. (2020).

Em relação aos pacientes que receberam as doses fracionadas da terapia HDF ($n = 20$), os pacientes receberam doses divididas em três dias (10% D1, 30% D2, 60% D3). As doses subsequentes foram suspensas em caso de sinais precoces de SLC. Assim, 9 pacientes receberam apenas 1 dose, 4 receberam 2 doses e 7 completaram as 3 doses. A resposta completa (RC) foi alcançada em 90% dos casos (18/20). A análise exploratória sobre carga tumoral inicial sugeriu que pacientes com menor carga (<5% de blastos) receberam todas as doses, enquanto entre aqueles com alta carga (>50%), a necessidade de interromper doses foi mais frequente.

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos analisados evidenciam o papel transformador da terapia com células CAR-T no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) recidivante ou refratária. Nos estudos de Maude et al. (2018), Fitzgerald et al. (2017) e Frey et al. (2020), todos utilizando o Tisagenlecleucel (CTL019), observaram-se taxas expressivas de remissão completa (CR + CRi), variando entre 81% e 90%, e sobrevidas globais superiores a 70% em um ano, mesmo em pacientes com prognóstico desfavorável. Em contrapartida, os efeitos adversos mais significativos incluíram a Síndrome de Liberação de Citocinas e a Neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS), ambas reconhecidas como eventos adversos graves que exigem intervenção intensiva e uso de agentes imunossupressores, como o tocilizumabe e corticosteroides (FITZGERALD et al., 2017; FREY et al., 2020).

O estudo de Maude et al. (2018) demonstrou que 77% dos pacientes desenvolveram SLC, enquanto 40% apresentaram eventos neurológicos, todos manejáveis. Já em Fitzgerald et al. (2017), a SLC foi identificada em 92% dos casos, sendo que 41% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, com disfunções hepáticas e cardiovasculares associadas. Frey et al. (2020), por sua vez, observou que o fracionamento da dose de infusão do CAR-T reduziu significativamente a toxicidade sem comprometer a eficácia, o que evidencia a importância da personalização dos protocolos em adultos.

No ensaio de Fitzgerald et al. (2017), que incluiu 39 pacientes pediátricos e jovens adultos, foi realizado um mapeamento detalhado da SLC e suas complicações. A incidência de SLC foi ainda mais elevada, atingindo 92% dos pacientes, sendo quase metade em graus 3–4, o que demandou frequentemente internação em unidade de terapia intensiva. Além disso, observou-se ocorrência de síndrome de ativação macrofágica/hemofagocítica (MAS/HLH) e disfunções orgânicas múltiplas, incluindo hepáticas, renais e cardiovasculares. Esses achados indicam que, nessa população, a toxicidade inflamatória pode evoluir para quadros sistêmicos graves, embora o manejo com tocilizumabe e corticosteroides tenha sido eficaz, evitando mortalidade diretamente atribuída à SLC.

O estudo de Frey et al. (2020), conduzido em 35 pacientes adultos com LLA-B recidivante ou refratária, destacou a influência do esquema de dose na segurança e eficácia. Foi observado que a administração em alta dose única esteve associada a mortalidade significativa, com três óbitos decorrentes de SLC grave e infecção associada. Em contraste, os protocolos de alta dose fracionada apresentaram taxa de resposta completa de 90%, sobrevida global de 73% em dois anos e ausência de óbitos relacionados à SLC. Esses dados reforçam que o fracionamento da dose é uma estratégia eficaz para reduzir a toxicidade, sem comprometer a eficácia terapêutica, sendo especialmente relevante em adultos, grupo que tende a apresentar maior vulnerabilidade a eventos adversos graves.

Assim, os três ensaios confirmam que a SLC constitui a principal toxicidade associada à terapia CAR-T, exigindo monitoramento rigoroso e disponibilidade de intervenções especializadas. Diferenças entre faixas etárias também são notáveis: enquanto em crianças e jovens as toxicidades, embora frequentes, mostraram-se manejáveis, em adultos o risco de complicações graves e morte foi mais acentuado, sobretudo com uso de doses únicas elevadas. Ademais, Fitzgerald et al. (2017) descreveram um espectro inflamatório mais amplo, com falência de múltiplos órgãos, menos evidente nos outros estudos.

Os resultados observados reforçam o elevado potencial terapêutico das células CAR-T em diferentes faixas etárias, com remissões profundas e duradouras, mas também evidenciam a necessidade de estratégias personalizadas para o manejo das toxicidades. Assim, em conjunto, os três estudos consolidam a terapia CAR-T como uma alternativa eficaz para pacientes com LLA-B recidivante ou refratária, desde que acompanhada de protocolos de suporte clínico adaptados à gravidade da doença e ao perfil individual do paciente.

A carga tumoral inicial também se mostrou um fator determinante na resposta ao tratamento e no risco de toxicidades. Pacientes com maior percentual de blastos no momento da infusão apresentaram maior expansão das células CAR-T e maior risco de efeitos adversos, como relatado nos estudos analisados. Níveis elevados de IL-6 e ferritina foram associados a pacientes com $\geq 20\%$ de blastos, indicando uma resposta inflamatória exacerbada. Ainda assim, as modificações estruturais no design do CAR permitiram reduzir toxicidades graves, reforçando o papel da engenharia celular na segurança terapêutica. Fitzgerald et al. (2017) destacaram que, à medida

que o uso clínico da CAR-T se expande, torna-se essencial antecipar o curso clínico das SLC graves e otimizar o manejo com citocinas e corticosteroides, de forma a preservar a eficácia das células CAR-T.

4.1 Perspectivas futuras

Como futuro dessa imunoterapia temos muitas pesquisas em andamento, que visam sanar alguns dos desafios que esse tratamento ainda enfrenta como a baixa persistência das células no organismo do paciente, o escape tumoral e as altas taxas de toxicidade enfrentada após a administração desse medicamento. Abaixo, na tabela 9, temos alguns ensaios clínicos que trazem inovações importantes para aumentar ainda mais a potência desse tratamento.

Tabela 7: Artigos de perspectivas futuras para imunoterapia com células CAR-T.

Autor / Ano	Descrição do Estudo	Principais Achados - Impacto Clínico
Roddie et al. (2024)	Estudo com novo desenho de CAR-T demonstra persistência das células por até 2 anos e menor toxicidade em 75% dos pacientes.	Maior durabilidade da resposta, reduzindo risco de recaídas.
Córdoba e Shah (2021)	CAR-T biespecíficas CD19/CD22.	Menor taxa de recaídas mediadas por escape antigênico.
Benjamim (2022)	CAR-T alogênico de doadores saudáveis previamente editados para evitar doença do enxerto contra o hospedeiro.	Redução do tempo de produção e ampliação do acesso à terapia.

O estudo de Roddie et al (2024), que testou um novo desenho de CAR CD19 com menor toxicidade e maior persistência, apresentou resultados promissores: em 75% dos pacientes, as células CAR-T permaneceram detectáveis por até dois anos, com aplasia de células B sustentada em mais de 70% após um ano. Embora esse aspecto não tenha sido detalhado nos outros estudos, tais achados reforçam a relação entre persistência das células CAR-T e eficiência duradoura.

As novas gerações de CARs também surgem para solucionar desafios enfrentados nos produtos já aprovados e identificados nos diversos estudos já realizados. Um deles, visto nos três estudos foi o escape antigênico, decorrente da perda ou modificação do antígeno CD19, principal mecanismo de recaída após terapia CAR-T. Para mitigar esse fenômeno, abordagens multialvo, com dois domínios coestimulatórios vêm sendo desenvolvidas, com destaque para os CAR-T biespecíficos CD19/CD22, que demonstraram altas taxas de remissão molecular (MRD-negativo) e menos incidência de recidiva mediada por escape antigênico, sem aumento relevante de toxicidade (CÓRDOBA et al., 2021; SHAH et al., 2021). Esses resultados indicam o duplo direcionamento antigênico como uma das estratégias mais promissoras para ampliar a durabilidade das respostas clínicas.

Outra inovação relevante é o desenvolvimento de CAR-T alogênicos (“off-the-shelf”), que utilizam linfócitos T de doadores saudáveis previamente editados para reduzir reatividade alogênica e o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro. Essa abordagem reduz o tempo de fabricação e amplia o acesso à terapia, especialmente em pacientes adultos com LLA-B redicivante, mantendo atividade antitumoral consistente e perfil de segurança aceitável em estudos iniciais (BENJAMIN et al., 2022).

Em conjunto, essas inovações delineiam uma trajetória de personalização e refinamento das terapias CAR-T, incorporando ajustes de dose e infusão, ampliação de alvos antigênicos e avanços em engenharia funcional, com o objetivo de maximizar o benefício clínico e reduzir a toxicidade associada ao tratamento (MAUDE et al., 2018; FREY et al., 2020; CÓRDOBA et al., 2021; SHAH et al., 2021; RODDIE et al., 2021).

Os estudos avaliados confirmam o potencial transformador da terapia CAR-T no tratamento da LLA-B refratária ou recidivada, mas também evidenciam que o sucesso terapêutico depende de múltiplos fatores, como o tipo de CAR utilizado, o planejamento de dose, a carga tumoral e a capacidade de manejo das toxicidades. O futuro da terapia CAR-T caminha para abordagens cada vez mais personalizadas, com alvos múltiplos, identificação precoce de riscos e estratégias para manutenção de resposta a longo prazo.

Por fim, o avanço das terapias CAR-T dependerá do equilíbrio entre inovação tecnológica, ampliação do acesso e sustentabilidade econômica. A evolução das novas gerações de CAR-T, o direcionamento multialvo e as combinações terapêuticas abrem perspectivas promissoras para sua aplicação em neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Este estudo reforça a importância da integração entre ciência, tecnologia e políticas públicas, com o propósito de tornar as terapias CAR-T acessíveis e sustentáveis, redefinindo paradigmas no tratamento oncológico e salvando vidas na oncologia pediátrica e adulta.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados, constata-se que a imunoterapia com células CAR-T constitui um avanço notável no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) recidivantes ou refratárias, proporcionando taxas elevadas de remissão completa e sobrevidas prolongadas em pacientes com opções terapêuticas limitadas. Apesar de sua eficácia comprovada, a terapia está associada a uma alta incidência de eventos adversos, em especial a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a toxicidade neurológica (ICANS), que requerem monitoramento contínuo e intervenções especializadas. Os estudos analisados evidenciam que, embora crianças e jovens apresentem um perfil de segurança mais favorável, em adultos é indispensável a adoção de estratégias terapêuticas adaptadas, capazes de minimizar a mortalidade sem comprometer a eficácia do tratamento. Assim, a consolidação da terapia CAR-T na prática clínica depende não apenas de seu potencial terapêutico, mas também da implementação de protocolos individualizados que equilibrem eficácia e segurança, assegurando melhor prognóstico e qualidade de vida aos pacientes.

6 REFERÊNCIAS

- ABRALE. O que esperar das primeiras terapias CAR-T Cell aprovadas no país. Revista Abrale, 11 abr. 2022. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/saude/2022/04/o-que-esperar-das-primeiras-terapias-car-t-cell-aprovadas-no-pais/>. Acesso em: 11 mar. 2025.
- ALI, S. et al. Revisão da Agência Europeia de Medicamentos sobre Kymriah (Tisagenlecleucel) para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda e linfoma difuso de grandes células B. **The Oncologist**, v. 25, p. e321–e327, 2020. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0233.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. **ANVISA, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 03 mar. 2025.
- BENJAMIN, R. et al. UCART19, a first-in-class allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (CALM): a phase 1, dose-escalation trial. **Lancet Haematology**, v. 9, n. 11, p. e833–e843, 2022. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00245-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36228643/>. Acesso em: 21 nov. 2025.
- BUTANTAN – INSTITUTO BUTANTAN. Terapia celular CAR-T. Instituto Butantan, 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/terapia-celular>. Acesso em: 21 ago. 2025.
- CARVALHO, R. S. A. et al. Caracterização imunofenotípica na Leucemia Linfoblástica Aguda: uma revisão. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, 2023**.
- CHOCARRO, L. et al. Immunotherapy with CAR-T cells in hematological malignancies: Current challenges and future perspectives. **Cancers, 2022**.
- CÓRDOBA, S. et al. CD19/CD22 bispecific CAR T cells for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: a phase I study. **Nature Medicine**, v. 27, p. 1797–1805, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349194/>. Acesso em 01 de out. 2025.
- EINSTEIN – HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Entenda a terapia CAR-T: reprogramação de células para combater o câncer. **Einstein**, 2023. Disponível em: <https://www.einstein.br/n/servicos/exames-e-procedimentos/terapia-car-t>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- FITZGERALD, J. C. et al. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. **Blood Cancer Journal**, v. 7, n. 7, p. e603, 2017. DOI: 10.1038/bcj.2017.92.
- FREY, N. V.; SHAW, P. A.; O'HEXNER, E.; et al. Optimizing chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 5, p. 415–422, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.01892.
- HAN, M. W. et al. Incidence of immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS) with CAR-T cell therapy: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 15, 2024. DOI: 10.3389/fneur.2024.1392831.

HERNANDEZ, C. et al. Manufacturing and commercialization of CAR T cells: challenges and opportunities. **Human Gene Therapy**, 2020.

HTCT – HEMATOLOGY & TRANSFUSION CELL THERAPY. Perfil epidemiológico da leucemia linfóide no Brasil. Disponível em: <https://www.htct.com.br/en-perfil-epidemiologico-da-leucemia-linfoide-articulo-resumen-S2531137923005382>. Acesso em: 23 abr. 2025.

HUANG, R. et al. A dual-targeting CD19/CD22 CAR-T cell therapy for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single-arm, phase II trial. **Leukemia**, v. 34, p. 3229–3241, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01071-2>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Registros de Câncer de Base Populacional no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA, 2021**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/registro-de-cancer-de-base-populacional>. Acesso em: 4 mai. 2025.

JUNE, C. H. et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. **Science**, v. 359, n. 6382, p. 1361–1365, 2018. DOI: 10.1126/science.aar6711. Acesso em: 12 ago. 2025.

MAUDE, S. L. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 5, p. 439–448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

MAYO CLINIC. Entendendo a terapia celular CAR-T e seus possíveis efeitos colaterais. **Mayo Clinic**, 2023. Disponível em: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/pt/2023/12/04/entendendo-a-terapia-celular-car-t-e-seus-possiveis-efeitos-colaterais/>. Acesso em: 21 ago. 2025.

MILLER, T. P. et al. Challenges and Barriers to Adverse Event Reporting in Clinical Trials: A Children's Oncology Group Report. **Journal of Patient Safety**, v. 18, n. 3, p. e672–e679, 2022. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000911.

OKANE, S. Y.; NETO, H. A. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no tratamento da leucemia linfoblástica aguda cromossomo Philadelphia positivo de crianças e adolescentes. **Ministério da Saúde, 2021**. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/protocolos/ddt/20210824_portaria_conjunta_1_1_llia_ph_pediatrica.pdf. Acesso em: 19 ago. 2025.

ONCOLOGIA BRASIL. Avaliação da segurança e eficácia da terapia com CAR-T CD22 em pacientes com linfomas de grandes células do tipo B. **Oncologia Brasil**, 2023. Disponível em: <https://oncologiabrasil.com.br/avaliacao-da-seguranca-e-eficacia-da-terapia-com-car-t-cd22-em-pacientes-com-linfomas-de-grandes-celulas-do-tipo-b/>. Acesso em: 5 ago. 2025.

POPOV, A.; MOLINA, J. Advances in the design of CAR-T cells: generations and innovations. **Cancers**, v. 15, n. 3, p. 765, 2023. DOI: 10.3390/cancers15030765. Acesso em: 08 de maio 2025.

RODDIE, C. et al. Durable responses and low toxicity after fast off-rate CD19 chimeric antigen receptor-T therapy in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 30, p. 3352–3363, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.00917.

SILVA, F. A. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA, 2009**. Disponível em: site do BVS/INCA. Acesso em: 4 mai. 2025.

SHAH, N. N. et al. Long-term follow-up of CD19 CAR T-cell therapy in children, adolescents, and young adults with B-ALL. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 15, p. 1650–1659, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730844/> . Acesso em 10 de out. 2025.

UNITED STATES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Idecabtagene vicleucel: prescribing information – boxed warning (CRS, neurologic toxicity, HLH/MAS). **FDA, 2024**. Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 21 ago. 2025.

XIAO, X. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity induced by CAR T-cell therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 367, 2021. DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.

ZARYCHTA, Julia; KOWALCZYK, Adrian; KRAWCZYK, Milena; LEJMAN, Monika; ZAWITKOWSKA, Joanna. *CAR-T Cells Immunotherapies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia—Recent Advances*. **Cancers**, v. 15, n. 11, p. 2944, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15112944>.