

UNIVERSIDADE PAULISTA

KARINE NATALIÊ SODRE CRUZ

**USO DE CELULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS**

**GOIÂNIA
2025**

NOTA FINAL = 9,8

KARINE NATALIÊ SODRE CRUZ

USO DE CELULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS

Trabalho de conclusão de curso para
obtenção do título de graduação em
Biomedicina apresentado à Universidade
Paulista – UNIP.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Silvestre
Ataídes.

Coorientador: Prof. Jessica Barbosa.

GOIÂNIA

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Cruz, Karine Nataliê Sodre

Uso de células CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas /
Karine Nataliê Sodre Cruz. - 2025.
30 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto
de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, Goiânia, 2025.

Área de Concentração: Análises clínicas.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Silvestre Ataídes.

Coorientadora: Prof.^a Me. Jessica Barbosa.

1. Células CAR-T . 2. Tratamento para neoplasias hematológicas. 3.
neoplasias hematológicas. I. Ataídes, Fábio Silvestre (orientador). II.
Barbosa, Jessica (coorientadora). III. Título.

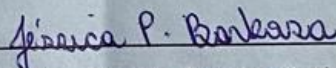
KARINE NATALIÊ SODRE CRUZ

USO DE CELULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

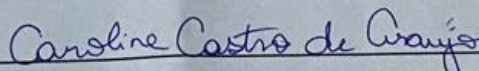
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista, *Campus* Flamboyant, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 03 / 12 / 2025

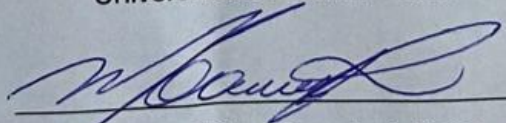
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa
Universidade Paulista - UNIP



Profa. Dra. Caroline Castro de Araújo
Universidade Paulista - UNIP



Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior
Universidade Paulista - UNIP

Dedico essa pesquisa aos meus pais,
meu namorado e minha irmã. Com
vossa presença tornou essa jornada
mais fácil.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por conduzir em toda essa jornada, dando força de vontade, paciência e compreensão.

Aos meus familiares, por me proporcionar um estudo de qualidade, apoio moral e auxílio nessa caminhada.

Ao meu namorado, por todo seu apoio, amor e paciência, dando suporte nessa fase da minha vida.

Aos professores que estive em toda a jornada da faculdade. Em especial, ao Fábio Silvestre e a Jessica Barbosa, por auxiliar em toda produção do trabalho, tendo paciência e compreensão.

A saúde de uma sociedade democrática pode ser medida pela qualidade de funções desempenhadas por seus cidadãos.

Alexis de Tocqueville

RESUMO

A procura de uma nova alternativa de terapia para neoplasias hematológicas se tornou necessário pelo grande número de casos de recidiva da doença. Imunoterapia, radioterapia, quimioterapia e transplante de células hematopoiéticas são atualmente as maneiras que são tratados os pacientes com neoplasias hematológicas, porém esses métodos não são eficazes para a sobrevida dos pacientes. O uso das células CAR-T vem revolucionando o tratamento para neoplasias hematológicas, obtendo avanços significativos e remissão da doença. O trabalho teve como método de pesquisa estudos dos últimos cinco anos e foco em ensaios clínicos. Notou-se que os estudos recentes focaram em maneiras de uso das célula CAR-T em associação com proteína, medicação ou com modificação na célula para obter um resultado satisfatório, demonstrando que a célula CAR-T em uso sozinho ainda tem limitações, como altos casos de recidiva da doença e toxicidades. A terapia tem grande possibilidade de se tornar uma forma de tratamento, porém é necessário mais aprofundamento nos estudos e alternativas de se evitar as toxicidades provenientes do tratamento com as células CAR-T.

Palavras-chave: células CAR-T; neoplasias hematológicas; tratamento para neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

The search for a new therapeutic alternative for hematological malignancies has become necessary due to the high number of cases of disease recurrence. Immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation are currently the methods used to treat patients with hematological malignancies, however, these methods are not effective for patient survival. The use of CAR- T cells is revolutionizing the treatment of hematological malignancies, achieving significant advances and disease remission. This work used studies from the last five years as its research method, focusing on clinical trials. It was noted that recent studies have focused on ways to use CAR-T cells in combination with protein, medication, or cell modification to obtain a satisfactory result, demonstrating that CAR-T cells used alone still have limitations, such as high rates of disease recurrence and toxicities. The therapy has great potential to become a viable treatment option, but further studies and alternatives to avoid the toxicities associated with CAR-T cell treatment are necessary.

Keywords: CAR-T cells; hematological neoplasms; treatment for hematologic neoplasms.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1	Epidemiologia das neoplasias hematológicas.....	13
2.2	Fisiopatologia do câncer hematológico.....	13
2.3	Tratamentos para neoplasias hematológicas.....	14
2.4	Tratamentos oncológico com células CAR-T, sobrevida e prognósticos ruins.....	15
3	METODOLOGIA.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas são alterações malignas na medula óssea, no sistema linfático e no sangue, essas malignidades podem se apresentar como leucemias, linfomas e mielomas. As transformações hematológicas acontecem após alguma alteração genômica na linhagem sanguínea, podendo ser no estágio imaturo ou no estágio maduro da diferenciação celular (MELLO et al., 2025).

Os casos de malignidades hematológicas são diretamente relacionados a idade, gênero, estilo de vida, condição socioeconômica e região demográfica, demonstrando que o câncer está conectado tanto a fatores genéticos, como também, a fatores externos. Com a inovação nos tratamentos hematológicos, houve diminuição nos casos de câncer em partes do mundo, porém com a modernidade e novo estilo de vida, os casos vem sofrendo aumento em algumas localidades (ZHANG et al., 2023).

Atualmente, existe como tratamento para as doenças hematológicas a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e transplante de células hematopoiéticas. Nos últimos estudos e avanços na medicina, se tem descoberto uma forma de tratamento inovadora e promissora para as neoplasias hematológicas, que consiste no uso de linfócitos T modificados pelo receptor de antígeno quimérico (CAR). Esse método aproveita a própria célula T do paciente, que será modificado em laboratório para reconhecer proteínas de superfície da célula tumoral, causando assim a morte das células cancerígenas (ZINZI et al., 2023).

Esse método de tratamento tem mostrado taxas de 42% a 100% de recidiva completa e de 28,5% de recidiva parcial, demonstrando ser uma grande alternativa no tratamento de neoplasias hematológicas. Todavia, tem se obstáculos com esse tratamento, já que existe efeitos colaterais significativos, como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, demonstrando que ainda é crucial avançar em estudos para otimizar e maximizar seus benefícios clínicos (SALVONI et al., 2024).

Esse estudo tem como objetivo demonstrar uma nova forma de tratamento para as neoplasias hematológicas, como também, os obstáculos ainda enfrentados para esse tipo de tratamento e formas de diminuir os efeitos

colaterais do uso das células CAR-T. Diante do presente trabalho, é enfatizado a importância para sociedade em melhorar o estilo de vida, sendo um dos fatores para a ocorrência das neoplasias e procurar alternativas de tratamento alternativo para tratar o câncer. Como também, uma ajuda para a comunidade científica em investigar formas de aumentar a remissão da doença e como diminuir os casos de toxicidades, que pode alcançar uma alternativa de terapia que será eficaz, de baixo custo e de rápida fabricação que se torna uma facilidade para os países tratarem dos pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia das neoplasias hematológicas

De acordo com *Global Burden of Disease* (GBD), a prevalência de malignidades hematológicas é variável entre homens e mulheres de acordo com a faixa etária, além disso, a tendência das doenças varia com região demográfica e situação socioeconômica do país. O estilo de vida influencia diretamente a ocorrência de câncer, na qual pessoas com alto índice de massa corporal tem maior tendência de desenvolver câncer (ZHANG et al., 2023). Foi verificado ainda uma diminuição de duas a três vezes nos casos de cânceres hematológicas dentre 1990 a 2019, sendo 643,58 mil casos confirmados de leucemia globalmente em 2019. Esses valores demonstra a importância de procurar novas alternativas e medidas para diminuir e informar sobre as malignidades hematológicas (ZHANG et al., 2023).

No Brasil observa-se uma diminuição na mortalidade por neoplasias hematologias entres os anos de 2019 e 2023, sendo que em 2019 a taxa era de 7,95 e em 2023 6,96. Tal diminuição provavelmente se dá pela evolução nos tratamentos, todavia, a prevalência de mortalidade de neoplasias hematológicas no gênero feminino e na população negra, como também, em partes do País com menor acesso a saúde continua alta. Sabe-se que a condição socioeconômica também dificulta o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças com o câncer. A faixa etária também influencia na incidência de mortalidade; sendo que entre 40 e 49 anos há 23% de maior de risco de mortalidade do que entre 30 a 39 anos (CARVALHO et al., 2024).

2.2 Fisiopatologia do câncer hematológico

As malignidades hematológicas são tumores mieloides e linfáticos que bloqueiam a função hematopoiética normal. Existe três tipos de cânceres hematológicos mais comuns: Leucemias, Linfomas e Mielomas Múltiplo (MELLO et al., 2025).

As leucemias são malignidades que alteram os glóbulos brancos, não tendo, geralmente uma causa conhecida, e o principal parâmetro laboratorial diagnóstico é a presença de 20% ou mais de linfoblastos na medula óssea, substituindo as células saudáveis do organismo. As leucemias são subdivididas em Leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, leucemia linfóide aguda e leucemia linfóide crônica (LIMA et al., 2024).

As leucemias têm a capacidade de migração e invasão. Essa anomalia deriva de um clone mutante inicia a doença, com padrões reprodutíveis e específicos de se envolver com vários órgãos, e se adaptar a ambientes diferentes daquele de origem. As células cancerígenas se extravasam para novos tecidos, principalmente pela circulação periférica, onde a diferença no microambiente auxilia na capacidade de proliferação das células (WHITELEY et al., 2022).

Os linfomas são doenças ocasionadas por linfócitos malignos que geralmente se acumulam nos linfonodos e prejudicam o sangue periférico, o que pode acarretar a uma infiltração de outros órgãos além dos linfóides. Os linfomas são subdividido em dois tipos, os Hodgkin que é caracterizado pela multiplicação descontrolada de linfócitos B transformados em células malignas, que geralmente se espalham de forma ordenada por meio dos vasos linfáticos e os Não-Hodgkin que fazem mutações somáticas nas células linfóides progenitoras, tendo como uma das características os surgimentos em tecidos diferentes dos linfonodos (ALMENZAR, BELMONTE, ESPUCH, 2020).

O mieloma é uma doença que altera as células plasmáticas clonais, seu diagnóstico é realizado a partir de um corte histológico retirado de uma amostra de aspirado de medula óssea, assim como, a plasmocitoma. Os achados são danos a órgãos alvo, tendo hipercalemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas (ANDRADE et al.,2025).

2.3 Tratamentos para neoplasias hematológicas

Os tratamentos tradicionais para os cânceres hematológicos são a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e transplantes de células hematopoiéticas (MELLO et al., 2025).

A quimioterapia é um tratamento que usa medicamentos para destruir as células doentes, sendo inseridos na corrente sanguínea que transfere para todo organismo destruindo as células tumorais. (MELLO et al., 2025). A radioterapia consiste em um tratamento que usa irradiações ionizantes com uma perspectiva de cura de cerca de 40% (HUGUET et al., 2024).

A imunoterapia é um tratamento que consiste em usar o próprio sistema imunológico do paciente, o que consiste na transferência de células adotivas, e utilização de anticorpos monoclonais e vacinas preventivas (MELLO et al., 2025).

Os transplantes de células-tronco hematopoiéticas consistem na substituição de células medulares por células que podem ser obtidas no cordão umbilical, sangue periférico e medula óssea. Os transplantes de células-tronco são divididos em dois tipos os alogênico (as células são de um doador externo) e autólogo (as células progenitoras são do próprio paciente). Essa forma de tratamento tem grandes resultados em diferentes tipos de neoplasias hematológicas, como: mieloma múltiplo, linfoma, leucemia e doenças hematológicas autoimune e imunodeficientes (MAGEDANZ et al., 2020).

Contudo, com os avanços na medicina, especialmente na imunologia tumoral, houve progressos na forma de tratar o câncer, tendo como alternativas o tratamento com terapia imuno-direcionada, anticorpos monoclonais, anticorpos bioespecíficos, conjugados anticorpo-fármaco e terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) (ZHANG et al., 2022).

2.4 Tratamentos oncológico com células CAR-T, sobrevida e prognósticos ruins

Com os avanços na tecnologia e na imunologia tumoral descobriu-se novas formas de tratar as malignidades hematológicas, uma delas sendo a terapia com células T do receptor de antígeno quimérico CAR-T, que trouxe avanços notáveis nos últimos anos, em especial, no tratamento das leucemias linfoides agudas de células B, linfomas não-Hodgkin e mieloma múltiplo (ZHANG et al., 2022).

O tratamento com células CAR-T consiste em coletar o sangue periférico do próprio paciente (transplante autólogo) ou a partir de um doador (transplante alogênico), que são geneticamente modificadas em *in vitro* para poderem

expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR), essa modificação a células é capazes de identificar antígenos de superfície de células malignas sem ter a apresentação do antígeno, sendo uma forma de inovação na qual a célula modificada é independente de restrição do complexo principal de histocompatibilidade. Após isso, os pacientes são tratados com quimioterapia de linfodepleção para receber as células CAR-T que se proliferam rapidamente fazendo o processo antitumoral (ZHANG et al., 2022).

O uso de células CAR-T revolucionou a imunoterapia direcionada, permitindo ser usada tanto em cânceres hematológicos, tanto em cânceres não hematológicos, com taxa de resposta geral variando de 44% para 91% para linfoma de células B e leucemia linfóide crônica, com taxa de resposta completa de 68%, tendo essa resposta por 2 anos. Nos casos de leucemia aguda a taxa passou de 80% na maioria dos estudos (PATEL et al., 2025).

Todavia, o uso das células CAR-T ainda apresenta grandes desafios a serem enfrentados. Existe vários eventos adversos ao uso das células que podem ser sérios ou até fatais, como liberação de citocina, coagulopatia relacionada a liberação de citocina, síndrome de encefalopatia, citopenia e infecções. Também deve ressaltar que o escape de antígeno, ao microambiente tumoral imunossupressor e a persistência limitada de células, está causando grande recidiva nos pacientes após terapia (ZHANG et al., 2022).

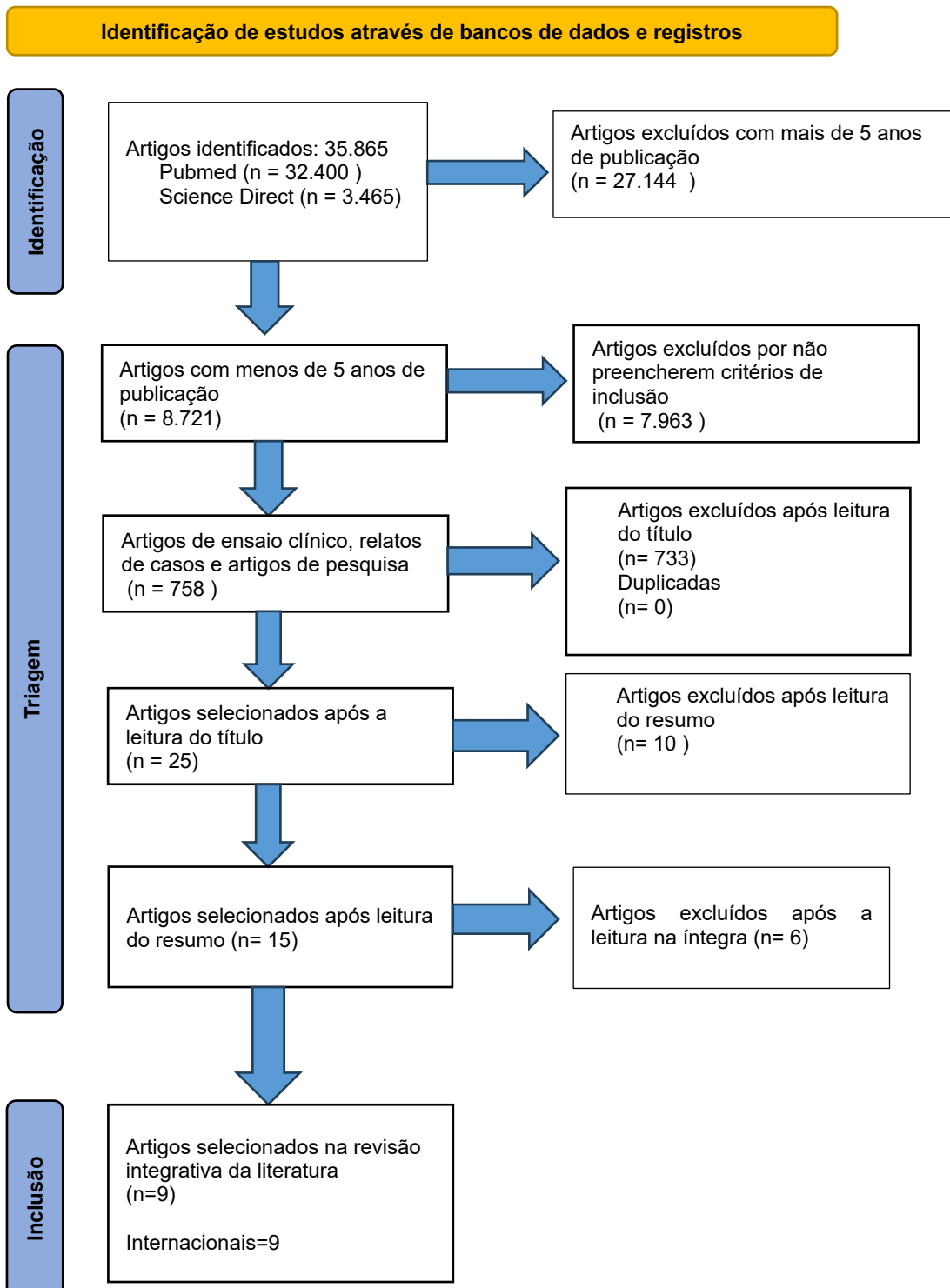
3 METODOLOGIA

O projeto de pesquisa é uma revisão integrativa de literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos cinco anos na base de dados *U.S National Library of Medicine* (PubMed) e Science direct. A contar com buscas realizadas nos descritores citados acima, as palavras-chave que melhor discorreram sobre o tema e que foi utilizada como método de busca são “*CAR-T cells*”, “*hematological neoplasms*” e “*treatment for hematologic neoplasms*”, em inglês e “células CAR-T”, “neoplasias hematológicas” e “tratamento para neoplasias hematológicas”, em português, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Como critério de inclusão foi utilizados artigos do tipo pesquisa original, estudo de caso clínico e artigos experimentais que relacionam a uma melhora dos pacientes com cânceres hematológicos e inovações para aumento das sobrevidas dos pacientes. Teve como critério de exclusão, artigos de revisão de literatura, editoriais e nota técnica.

A partir das pesquisas dos artigos, foram lidos título e resumo. Quando os artigos se encaixaram nos critérios estabelecidos, estes foram lidos na íntegra e tendo favorecimento no uso de células CAR-T como tratamento de doenças hematológicas foram selecionados para a escrita da revisão integrativa.

Tabela 1. Fluxograma dos artigos selecionados para a escrita da revisão



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na seleção dos artigos foi usado duas bases de dados, sendo elas: PubMed com 32.400 estudos e *ScienceDirect* tendo 3.465 artigos, totalizando 35.865 artigos encontrados. Após utilizar os critérios de inclusão dos presentes artigos quanto a data de publicação e tipo de estudo foram encontrados 758 artigos, que posteriormente foram lidos título e resumo, obtendo um total de 15 artigos selecionados. Com a leitura dos artigos na íntegra foi excluídos seis artigos que não encaixava na temática dessa revisão, finalizando com 9 artigos para escrita do presente estudo.

Dos 9 artigos utilizados observou-se diferentes localidades na condução do estudo, sendo: EUA (cinco), China (dois), Alemanha e Espanha (um cada). Teve-se um total de 308 pacientes estudados que apresentam alguma doença hematológica (dois artigos não foram encontrados dados de quantidade de pacientes). O resumo acerca dos 9 manuscritos selecionados para escrita desse presente artigo e apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Estudos selecionados sobre o efeito das células CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas.

Autores e Local	N amostral	Característica da amostra	Especificidade	Objetivo	Resultados
Singh et al. (2022) EUA	14 pacientes	Pacientes com LLA e LLC	Células CAR-T direcionadas a CD19, modificadas por SB	Demonstrar a eficácia e redução do tempo de fabricação, usando o sistema transposon SB (Sleeping Beauty), usando a engenharia genética	8 dos pacientes teve resposta ao tratamento. Os 2 pacientes com LLC não responderam ao tratamento
Frigault et al. (2024) EUA	5 pacientes	Pacientes com neoplasia linfóide CD37+	Células CAR-T direcionadas a CD 37	Demonstrar o uso da CD 37 como opção para o tratamento com células CAR-T	O uso da CD 37 direcionada a célula CAR teve progresso no estudo demonstrando que 4 pacientes teve uma boa resposta e 1 teve progressão da doença. O

					uso de CD 37 tem uma taxa maior de eficácia comparado ao uso da CD 19
Qu, et al. (2022) China	31 pacientes	Pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário	Terapia com células C-CAR088 sendo células T anti-BCMA geneticamente modificadas	Usar uma glicoproteína transmembranar de receptores de necrose tumoral, modificada para ser exposto em plasmócitos e tornar um grande alvo terapêutico	Boa resposta dos pacientes com o tratamento tendo uma taxa de resposta completa de 47%. As taxas de toxicidade foram baixas
Jaeger-Ruckstuhl et al. (2024) EUA	104 pacientes	Pacientes com LLC, TNBC e NSCLC	Células CAR-T ROR1	Determinar a segurança do uso das células ROR1 CAR-T	O uso da célula teve resultado nas LLC e ficou limitada em TNBC e NSCLC
Hu et al. (2022) China	12 pacientes	Leucemia e linfoma de célula T e leucemia mieloide aguda	Células CAR-T direcionadas a CD-7	Conseguir resistir ao GVHD e rejeição alogênica	Boa resposta dos pacientes com o uso da célula, também foi notado um produto melhor por ser natural e pode evitar a contaminação de células T malignas
Lírio et al. (2024) Espanha.	Não foi encontrado dados	Pacientes com neoplasias hematológicas	Células CAR-T anti CD-19	Modificar a célula CAR-T em uma expressão anti CD-19, para controlar a expressão da IL-18 com doses baixas de doxiciclina	Boa resposta dos pacientes contra o aumento da IL-18
Leick et al. (2022) EUA	50 pacientes	Pacientes com leucemia mieloide aguda	Celulas CAR-T direcionada a CD70	Demonstrar o uso de um anticorpo direcionado a CD70 combinado com AZA	O uso combinado do anticorpo com o medicamento demonstrou pouca toxicidade nos pacientes. Porém se limita

					a leucemia mieloide aguda
Riedel et al. (2025) Alemanha	52 pacientes	Pacientes com DLBCL e MM	Estudos com uso de células CAR-T anti-CD19 e BCMA	Demonstrar as sequelas que o uso da terapia com células CAR-T pode trazer ao paciente em pequeno e longo prazo	A maior parte dos pacientes apresentam infecções graves, síndrome de neurotoxicidade, síndrome de liberação de citocinas
Frank et al. (2024) EUA	40 pacientes	Pacientes com neoplasias hematológicas tratados com células CAR-T direcionada a CD19	Uso de células CAR-T CD22 para pacientes que recidivaram após a terapia com células CAR-T CD19	Mostrar uma alternativa para a recidiva dos pacientes que foram tratados com células CAR-T CD19	O uso demonstrou limitações por não ter resultados significativos para uma terapia de apoio para as recidivas dos pacientes

EUA: Estados Unidos da América; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crônica; SB: sleeping beauty; MM: mieloma múltiplo; LNH: linfoma não-Hodgkin; BCMA: antígeno de maturação de células B; TNBC: câncer de mama triplo-negativo; NSCLC: câncer de pulmão de células não pequenas; ROR1: tirosina quinase 1; GVHD: doença do enxerto contra o hospedeiro; AZA: azacitidina; DLBCL: linfoma difuso de grandes células B;

O uso das células CAR-T como tratamento para as neoplasias hematológicas, é uma nova terapia que vem avançando nos estudos para melhorar a sobrevivência dos pacientes. Técnicas alternativas são abordadas nos últimos cinco anos, utilizando a terapia de uma nova maneira, utilizando a célula CAR-T com alguma proteína própria das células tumorais (Lírio et al., 2024), associada a medicação (Leick et al., 2022) ou como modificação no gene para conseguir atingir as células tumorais (Singh et al., 2022) e terem melhores respostas ao tratamento, essa associação está sendo utilizada após os estudos anteriores mostrarem várias consequências do uso da célula CAR-T, principais delas sendo a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade (Seber et al., 2021).

A síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidades são uma inflamação sistêmica com alta prevalências nos pacientes que são tratados com as células CAR-T, sendo que a toxicidade ocorre em todos os estudos analisados (Jaeger-Ruckstuhl et al., 2024) e classificadas utilizando o consenso de Lee e da Sociedade Americana de Transplante e Terapia celular. Tendo em vista isso, existe um foco em utilizar novas estratégias para alavancar os resultados do uso das células CAR-T e aumentar as taxas de remissão das malignidades hematológicas.

A utilização da células CAR-T direcionada a CD19 tem sido o tratamento com maior avanço nas pesquisas. Atualmente, existe 4 CAR anti-CD19 aprovados para uso nos pacientes (Riedel et al., 2025). Essa metodologia se mostrou promissora para as neoplasias hematológicas, tendo respostas ao tratamento e diminuição nas toxicidades. Um dos métodos usados da célula CAR-T anti-CD19 é pela modificação a partir da engenharia genética usando o método sleeping beauty (SB), uma ferramenta que introduz uma sequência de DNA nos cromossomos, com intuito de reduzir o tempo de maturação e a eficácia da célula, contra os tumores hematológicos, leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC), tendo resposta total de 70%, tendo limitação somente em LLA e não teve resposta nas LLC (Singh et al., 2022). Além do uso da engenharia genética, a utilização das células CAR-T anti CD19, em doses baixas de doxiciclina, para controlar a liberação da IL-18, uma das citocinas que é liberada com a implantação das células CAR-T, é uma alternativa na síndrome de liberação de citocinas (Lírio et al., 2024).

Mesmo sendo considerado uma das terapias que melhoram os resultados para linfoma de grandes células B, o uso das células CAR-T CD19 ainda permanece ruim para os pacientes que recidivam após um tempo de tratamento. O acompanhamento a longo prazo dos pacientes com CAR-T anti-CD19 e BCMA, ainda se encontra limitado por ser uma técnica recente, não se tendo dados suficientes de como reage no organismo em um prazo maior de tempo. Um breve acompanhamento de um período de um ano demonstrou casos de infecções bacterianas, síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidades, demonstrando que a longo prazo o uso da célula pode não ser uma alternativa eficaz de tratamento (Riedel et al, 2025).

O uso das células T CD22 é uma alternativa para os pacientes que recidivaram após a terapia com CD19, os pacientes tratados tiveram toxicidade leve, nenhuma considerada de grau 3 ou superior, porém a limitação pela baixa quantidade de pacientes e por não conseguir avaliar os níveis de expressão do CD22 em linfoma de células B recidivo ou refratário (Frank et al., 2024). Outra alternativa para as leucemias linfoides é o uso do CAR direcionado ao CD37 com resultados atraentes em comparação com o uso do CD19, tendo uma taxa de resposta de 80%, como níveis baixos de toxicidades, porém tendo casos de citopenia prolongada e profunda (Frigault et al., 2024).

A necessidade de estudos mais aprofundados e pesquisas a longo prazo se faz de extrema necessidade pela quantidade de pesquisas que se contradiz. Como é notado em um manuscrito que avaliou as últimas pesquisas do uso da célula CAR-T CD19, a partir do consenso de especialistas brasileiros, demonstrando o cenário atual da terapia, tendo a conclusão de que o tratamento se mostra promissor e como uma alternativa para os pacientes com leucemia linfoblástica aguda (Seber et al., 2021).

É notório, que o uso das células T fica limitante em alguns tipos de leucemia, sendo eficaz em malignidades linfoides e com limitações nas mieloides. Utilizando manipulação genética e farmacológica em linhagens de leucemia mielóide aguda, foi utilizado a células CAR-T direcionada a CD70 para aumentar a densidade antigênica, produzindo um painel genético com modificação na região da dobradiça apresentando uma maior avidéz de ligação. Esse CAR modificado associou com o uso de azatioprina para reduzir as toxicidades ao tratamento (Leick et al., 2022).

Em casos de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, o uso do CAR anti-BCMA (um receptor de antígeno quimérico) o C-CAR088, tem um bom perfil de segurança, alta atividade antitumoral, altas taxas de remissão completa e casos de recidivas, tendo a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas e síndrome de neurotoxicidade, todos tratados (Qu et al., 2021).

Outra complicação que se pode apresentar, é a doença do enxerto contra o hospedeiro, que ocorre após o transplante das células CAR-T alogênicas. O uso de células alogênicas de doadores saudáveis direcionadas a CD7 mostrou grandes avanços sendo mais seguro, e evitando a doença do enxerto contra o hospedeiro, diminuindo a falha na maturação em cenários de

urgências, e com poucos relatos de síndrome de liberação de citocinas e sem toxicidade limitante da dose (Hu et al., 2022).

A associação do uso das células CAR-T tanto para tratar cânceres hematológicos quanto em cânceres sólidos foi estudado a partir do receptor órfão do tipo tirosina quinase 1 (ROR1), esse receptor foi modificado juntamente com o CAR para usar de forma terapêutica em leucemia linfocítica crônica, câncer de mama triplo negativo e câncer de pulmão de células não pequenas. Os pacientes desenvolveram a síndrome de liberação de citocinas e a síndrome de neurotoxicidade, todas tratadas, tendo uma eficácia no tratamento para leucemia linfocítica crônica, porém pouco avanço nos cânceres sólidos (Jaeger-Ruckstuhl et al., 2024).

Para reverter os casos da síndrome de liberação de citocinas estudos secundários vem se desenvolvendo para tratar essa consequência do uso das células CAR-T, um desses mecanismos é a hemoadsorção como estratégia de suporte para tratar os pacientes com as neurotoxicidades. É feito uma purificação sanguínea extracorpórea com hemoadsorção, usando hemodiafiltração venosa contínua com um hemofiltro, esse tratamento adjuvante combinado com terapias farmacológicas pode melhorar os casos das toxicidades apresentadas na terapia com células CAR-T e ter resultados mais satisfatórios aos pacientes (Esposito et al., 2025).

Além disso, a microbiota intestinal reflete na resposta do paciente ao tratamento, interferências como estágio do tratamento do paciente e gravidade da doença pode modificar a maneira como o organismo reage ao transplante de células CAR-T, em pacientes que apresentaram síndrome de liberação de citocinas graves apresentou-se bactérias específicas, esse achado contribuiu para evidenciar que a toxicidade esta relacionada a alterações específicas da microbiota intestinal, um auxílio que pode contribuir para uma possível diminuição nos casos de gravidade do uso das células T (Hu et al., 2022).

É notório demonstrar que se tem limitações ao uso da célula CAR-T, por ter ainda altos casos de gravidades e poucas alternativas para as complicações existente. É necessário, um aprofundamento nas pesquisas, pois, ainda é limitado os tratamentos direcionados as neoplasias hematológicas, tornado uma urgência para sobrevida dos pacientes. Além disso, o número de pacientes estudados e o período observado nos estudos foi pequeno para poder concluir

se a terapia usando células CAR-T é totalmente indicado como tratamento e alternativa de remissão da doença.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho demonstrou os grandes avanços na terapia com células CAR-T em leucemia, linfomas e mielomas, com bom prognóstico nos pacientes e altas taxas de remissão completa, porém, ainda se nota casos de recidiva da doença, e altas doses de gravidades como a síndrome liberação de citocinas e síndrome de neurotoxicidade. Com essas gravidades, notou-se uma busca por alternativas para melhorar o prognóstico do paciente, como utilizar as células T direcionadas a uma proteína, ou algum medicamento no intuito de amenizar as toxicidades que ocorrem na terapia. Ainda é preciso avanços nos estudos, principalmente a longo prazo, para proporcionar ao paciente uma qualidade de vida melhor e uma esperança de remissão da doença.

REFERÊNCIAS

- ALMENZAR, B.N.; BELMONTE, M.J.M.; ESPUCH G. Lymphomas. **Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 13, n. 20, p. 1125-1132, 2020.
- ANDRADE, C.L.B., et al. PCMMMD: a novel dataset of plasma cells to support the diagnosis of multiple myeloma. **Scientific data**, v. 12, n. 161, 2025.
- CARVALHO, L.G., et al. Mortalidade por neoplasias hematológicas no Brasil entre os anos de 2019 a 2023. **Hematology, Tranfusion and Cell Therapy**, v. 46, n. suplemento 4, p. s236-236, 2024.
- ESPOSITO, P., et al. Hemoadsorption as supportive strategy for severe toxicity associated with chimeric antigen receptor T-Cell therapy: a case series. **Kidney medicine**, v.7, 2025.
- FRANK, M.J., et al. CD22-directed CAR T-cell therapy for large B-cell lymphomas progressing after CD19-directed CAR T-cell therapy: a dose-finding phase 1 study. **Lancet**, v. 404, p. 353-363, 2024.
- FRIGAULT, M.J., et al. Phase 1 study of CAR-37 T cells in patients with relapsed or refractory CD37+ lymphoid malignancies. **Blood**, v. 144, n. 11, 2024.
- HU, Y., et al. CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome and therapeutic response is modulated by the gut microbiome in hematologic malignancies. **Nature communications**, 2022.
- HU, Y., et al. Genetically modified CD7-targeting allogeneic CAR-T cell therapy with enhanced efficacy for relapsed/refractory CD7-positive hematological malignancies: a phase I clinical study. **Cell research**, p. 995-1007, 2022.
- HUGUET, F., et al. Radioterapia. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 28, n. 3, p. 1-7, 2024.
- JAEGER-RUCKSTUHL, C.A., et al. Phase I study of ROR1-Specific CAR-T cells in advanced hematopoietic and epithelial malignancies. **Clinical cancer research**, p. 503-514, 2024.
- JUSTICIA-LIRIO, P., et al. First-in-class transactivator-free, doxycycline-inducible IL-18-engineered CAR-T cells for relapsed/refractory B cell lymphomas. **Molecular therapy – nucleic acids**, v.35, 2024.
- LEICK, M.B., et al. Non-cleavable hinge enhances avidity and expansion of CAR-T cells for acute myeloid leukemia. **Cancer cell**, v. 40, p. 494-508, 2022.

LIMA, I.L., et al. Leucemia linfoblástica aguda: fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas. **Hematology, Tranfusion and Cell Therapy Niteroi**, v. 46, n. suplemento 4, p. s368-368, 2024.

MAGEDANZ, L., et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2022.

MELLO, E.L.S., et al. Incidence of oral manifestations in hematological malignancy patients undergoing chemotherapy: prospective cohort study. **Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal**, n.30, p. 17-23, 2024.

PATEL, K.K. et al. From concept to cure: the evolution of CAR-T cell therapy. **Molecular therapy**, v. 33, n. 5, p. 2123-2140, 2025.

QU, X., et al. Phase 1 study of C-CAR088, a novel humanized anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, 2022.

RIEDEL, A., et al. Immunological consequences of CAR T-cell therapy: an analysis of infectious complications and immune reconstitution. **Blood advances**, v. 9, n.13, p. 3149-3158, 2025.

SALVONI, J.F., et al. Perspectivas esperanças no tratamento da leucemia: como estão sendo usadas as CAR-T cells para compreender a melhora e cura do quadro onco hematológico. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 46, n. suplemento 4, p. s315-s316, 2024.

SEBER, A., et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. II: CAR-T cell therapy for patients with CD19+ acute lymphoblastic leukemia. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S13-S21, 2021.

SINGH, H., et al. Sleeping beauty generated CD19 CAR T-Cell therapy for advanced B-cell hematological malignancies. **Frontier in Immunology**, 2022.

WHITELEY, A.E.; PRICE, T.T.; CANTELLI, G.; SIPKINS, D. Leukaemia: a model metastatic disease. **Nature reviews cancer**, v. 21, p. 461-475, 2021.

ZINZI, A., et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: a definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. **Pharmacological research**, v.190, 2023.

ZHANG, N., et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. **Blood Cancer Journal**, v.13, n.82, 2023.

ZHANG, X.; ZHU, L.; ZHANG, H.; CHEN, S.; XIAO, Y. CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.