

Terapia com células CAR-T para tratamento da leucemia linfoblástica aguda

Natali Adrielly Gusmão da Silva¹, Mirella de Sousa Albuquerque², Michele Vieira de Carvalho³, Marina Gomes Pessoa Baptista⁴, José Roberto Pimentel Cabral de Seixas^{5*}

¹Bacharel em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

²Bacharel em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Bacharel em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Mestre em Biociência Animal, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

⁵Doutor em Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. (*Autor correspondente: roberto.deseixas@gmail.com)

Histórico do Artigo: Submetido em: 31/12/2025 – Revisado em: 02/02/2026 – Aceito em: 14/02/2026

RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia caracterizada por intensa proliferação celular e baixa diferenciação de linfócitos imaturos. Representa cerca de 80% dos casos de leucemia infantil, com maior incidência entre crianças de dois a cinco anos. O tratamento convencional envolve quimioterapia, radioterapia e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Contudo, a terapia com células CAR-T desponta como estratégia inovadora, baseada na modificação genética de linfócitos T para expressar receptores quiméricos de antígenos. Este estudo, uma revisão integrativa realizada nas bases PubMed e ScienceDirect (2020–2025), sintetiza evidências sobre a aplicação da imunoterapia CAR-T em LLA refratária ou recidivante. Os resultados apontam taxas de remissão completa entre 67% e 90%, com doença residual mínima negativa. O tisagenlecleucel mostrou respostas consistentes em pacientes pediátricos e jovens adultos, enquanto terapias como KTE-X19 e CTL019 demonstraram eficácia duradoura em adultos. Plataformas como AUTO1 e AUTO3 apresentaram bom perfil de segurança, com menor incidência de toxicidades. Apesar de eventos adversos como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, a eficácia não é comprometida, destacando-se a necessidade de estratégias de automação para aumentar a persistência das células CAR-T.

Palavras-Chave: Imunoterapia, Linfócitos T modificados, Oncologia hematológica.

CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a neoplasm characterized by intense cellular proliferation and low differentiation of immature lymphocytes. It accounts for approximately 80% of childhood leukemia cases, with the highest incidence among children aged two to five years. Conventional treatment involves chemotherapy, radiotherapy, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, CAR-T cell therapy has emerged as an innovative strategy, based on the genetic modification of T lymphocytes to express chimeric antigen receptors. This study, an integrative review conducted in PubMed and ScienceDirect databases (2020–2025), synthesizes evidence on the application of CAR-T immunotherapy in refractory or relapsed ALL. Results indicate complete remission rates ranging from 67% to 90%, with negative minimal residual disease. Tisagenlecleucel demonstrated consistent responses in pediatric and young adult patients, while therapies such as KTE-X19 and CTL019 showed durable efficacy in adults. Platforms like AUTO1 and AUTO3 exhibited favorable safety profiles, with lower incidence of toxicities. Despite adverse events such as cytokine release syndrome and neurotoxicity, treatment efficacy remains uncompromised, highlighting the need for automation strategies to enhance CAR-T cell persistence.

Keywords: Immunotherapy, Modified T lymphocytes, Hematologic oncology.

Silva NAG, Albuquerque MS, Carvalho MV, Baptista MGP, Seixas JRPC. Terapia com células CAR-T para tratamento da leucemia linfoblástica aguda. Revista Universitária Brasileira, 4(2), 128–147

Direitos do Autor. A Revista Universitária Brasileira utiliza a licença *Creative Commons* – CC-BY 4.0.



1. Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia caracterizada por uma doença de células linfóides primitivas, no qual a principal característica é a alta proliferação celular com menor índice de diferenciação^{1,2}. Apresenta prevalência de 80% em casos infantis e 20% em adultos, tendo a faixa etária com maior incidência entre dois e cinco anos de idade, representando aproximadamente 25% a 30% de todos os cânceres pediátricos. A incidência global varia entre três a cinco casos por 100 mil crianças ao ano. Apesar de ser uma doença de causa idiopática, há evidências que indicam associação com radiação, drogas, fatores imunológicos, virais e genéticos². Dentre as alterações genéticas da LLA, tem-se um grande número e diferentes anormalidades cromossômicas estruturais, como hiperploídia (> 50 cromossomos) ou hipodiploídia (< 44 cromossomos), ou translocações intracromossômicas específicas [t (12; 21), t (1; 19), t (9; 22) e t (4; 11)]³.

Na LLA, as neoplasias linfóides precursoras são categorizadas com base na linhagem linfoblástica B e T⁴. A linhagem mais prevalente é do precursor B, responsável por 80% dos casos². Sintomas inespecíficos podem dificultar o diagnóstico precoce, exames como hemograma e mielograma são essenciais para confirmar o diagnóstico e classificar a leucemia⁴.

Em relação aos sinais e sintomas mais prevalentes nas crianças, destaca-se a dor óssea, se apresentando difusa em membros superiores e inferiores, principalmente nos joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos e quadris, essa dor é decorrente da infiltração dos linfoblastos no periosteio ou cortical do osso. Além desses sintomas, são observados astenia, mal-estar, redução da tolerância ao exercício físico, palidez e neutropenia².

A quimioterapia é a principal forma de tratamento da LLA, atuando na destruição das células neoplásicas por meio de fármacos que inibem a síntese de DNA. Apesar de eficaz, é uma terapia inespecífica, afetando também células saudáveis com alta taxa de renovação, como as da medula óssea e mucosa intestinal, o que pode causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, queda de cabelo, imunossupressão, infertilidade e até neoplasias secundárias⁴.

Ademais, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é indicado em pacientes que alcançam remissão completa, principalmente na segunda linha de tratamento ou na presença de fatores prognósticos adversos. O procedimento envolve quimioterapia em altas doses, seguida da infusão de células-tronco, podendo ser autólogo (raro na LLA) ou alogênico. No entanto, apenas 30% dos pacientes têm doador compatível, sendo necessário recorrer a bancos de medula ou ao transplante haploidêntico^{5,6}.

Por outro lado, segundo Testa et al.⁷ a terapia com células CAR-T representa uma inovação promissora no tratamento da LLA, especialmente em casos refratários ou recidivantes. Essa abordagem envolve a modificação genética dos linfócitos T do próprio paciente para que passem a expressar receptores artificiais chamados CARs (receptores de antígenos quiméricos). Esses receptores permitem que as células T reconheçam e destruam células tumorais de forma específica, independente do sistema HLA.

O CAR é composto por um domínio extracelular que reconhece o antígeno-alvo (geralmente CD19), um domínio transmembranar e um intracelular que ativa os linfócitos T. Em laboratório, os linfócitos T do paciente são coletados por leucaférese, modificados geneticamente com vetores virais para inserir o gene CAR, expandidos e testados. Em seguida, são reinfundidos no paciente. O processo dura de duas a quatro semanas e tem mostrado altas taxas de remissão, configurando uma estratégia revolucionária para casos de LLA refratária ou recidivante^{5,7}.

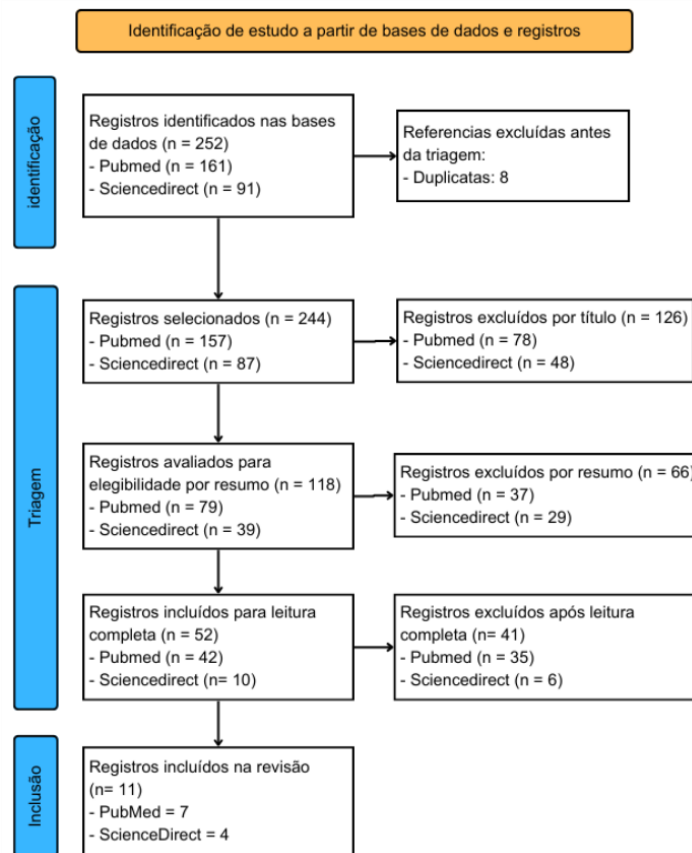
O presente trabalho tem como objetivo geral realizar uma síntese e discussão da estrutura e aplicação da terapia com células CAR-T no tratamento da LLA em pacientes com doença refratária ou recidivante. Como objetivo específico, visa-se compreender as modificações genéticas dos linfócitos T; avaliar a eficácia clínica e os efeitos adversos.

2. Material e Métodos

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, abrangendo o período de 2020 a 2025. Foram utilizados os descritores “CAR-T cell therapy” e “acute lymphoblastic leukemia”, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão contemplaram artigos completos, revisados por pares e ensaios clínicos relacionados ao tema, que apresentassem dados sobre eficácia clínica e/ou efeitos adversos. Inicialmente, foram identificados 252 artigos; após a triagem, apenas 12 atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos na revisão. Foram excluídos relatos de caso isolados, publicações duplicadas, capítulos de livro, resumos, textos sem acesso disponível ou inconsistentes com o objetivo do estudo. A seleção dos periódicos e a definição final dos artigos seguiram o fluxograma PRISMA, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de identificação, triagem, inclusão e exclusão dos estudos selecionados nas bases de dados.

Figure 1 – PRISMA flowchart of the process of identification, screening, inclusion, and exclusion of studies selected from the databases.



Fonte: Autores (2025).
Source: Authors (2025).

3. Resultados e Discussão

3.1 Remissão completa e Doença residual mínima

O objetivo da terapia é o redirecionamento da citotoxicidade celular para células malignas, essa toxicidade pode variar entre agentes, como por exemplo, tisagenlecleucel, axicabtagene citoleucel, lisocabtagene maraleucel e brexucabtagene autoleucel. As diferenças se dão com base nas variações na estrutura e sinalização do CAR, na entidade patológica tratada e nas diferenças de fabricação⁸. Existem diferentes terapias com células CAR-T para tratamento das neoplasias hematológicas, porém cada uma é designada a uma neoplasia específica. O tisagenlecleucel, por exemplo, é a única terapia com células CAR-T aprovada para pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA recidiva ou refratária. É possível identificar a eficácia através da porcentagem de remissão completa da doença, assim como a negativa de doença residual mínima⁸. De acordo com a bula do fabricante de tisagenlecleucel, a dosagem atual indica que uma dose única contém de $0,2$ a $5,0 \times 10^6$ células T viáveis CAR + por kg de peso corporal para pacientes com ≤ 50 kg ou de $0,1$ a $2,5 \times 10^8$ células T viáveis CAR + para pacientes com >50 kg, suspensas em uma a três bolsas de infusão personalizadas para administração intravenosa. Estudos que visaram uma dosagem mais alta de células CART indicaram como resultado à melhora da sobrevida global, da sobrevida livre de eventos e da sobrevida livre de recidiva⁹.

A remissão completa (RC) é definida como: Medula óssea $<5\%$ blastos, sangue periférico: neutrófilos $>1,0 \times 10^9$ /L e plaquetas $>100 \times 10^9$ /L e blastos circulantes $<1\%$ e sem evidência de doença extramedular, pelo menos sete dias de independência transfusional. Essa definição está de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), da American Society of Hematology (ASH) e do International Working Group (IWG). Os pacientes estão entre os que alcançaram RC sem transplante de células troncos hematopoiéticas entre a infusão do CTL019 e a avaliação da resposta em 6 meses. Um dos estudos mostra que a doença residual mínima negativa alcançou uma porcentagem de 81%, essa avaliação é dada por participantes que alcançaram a melhor resposta geral de RC¹⁰. Em estudos do mundo real, como o registro de terapia celular do centro internacional de pesquisa em transplante de sangue e medula óssea, a terapia alcança uma população de pacientes diversificadas em relação ao estudo pivotal ELIANA (primeiro ensaio clínico global de registro de terapia CAR-T), relatando eficácia semelhante e um perfil de segurança mais favorável para o tisagenlecleucel em comparação com os resultados do ELIANA, indicando que uma população mais ampla de pacientes pode se beneficiar do tratamento¹¹.

Em estudos do mundo real, como o registro de terapia celular do centro internacional de pesquisa em transplante de sangue e medula óssea, a terapia alcança uma população de pacientes diversificadas em relação ao estudo pivotal ELIANA, relatando eficácia semelhante e um perfil de segurança mais favorável para o tisagenlecleucel em comparação com os resultados do ELIANA, indicando que uma população mais ampla de pacientes pode se beneficiar do tratamento¹¹.

O quadro a seguir mostra uma síntese dos principais estudos clínicos que avaliaram a eficácia e a segurança das terapias com células CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária, abrangendo diferentes estudos terapêuticos, populações (pediátrica, adolescente e adulta) e fases de desenvolvimento clínico, com destaque para taxas de remissão, negatividade de doença residual mínima, sobrevida livre de eventos e eventos adversos associados.

Quadro 1 – Síntese dos principais resultados das pesquisas consultadas sobre a eficácia e segurança da terapia CAR-T para a tratamento da LLA.

Frame 1 - Synthesis of the main results of the studies reviewed on the efficacy and safety of CAR-T therapy

for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL).

AUTOR	ANO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Wayne et al.,	2023	No estudo multicêntrico ZUMA-4, 24 pacientes pediátricos/adolescentes com LLA-B recidivada/refratária receberam KTE-X19, sem ocorrência de toxicidades limitantes da dose. Todos apresentaram eventos adversos de grau ≥ 3 , sendo as mais comuns hipotensões (50%) e anemia (42%). A síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ocorreu em 33% dos pacientes, variando conforme a dose, e eventos neurológicos de grau ≥ 3 foram observados em até 27%. A taxa geral de remissão completa foi de 67%, com negatividade para doença residual mínima em 100% dos respondedores; 88% destes foram submetidos a transplante alogênico subsequente. Os resultados demonstram altas taxas de remissão e perfil de segurança aceitável, apoiando a continuidade da investigação na fase II.
Cordoba et al.,	2021	No ensaio clínico de fase 1 com AUTO3, células CAR-T de dupla ação anti-CD19 e anti-CD22, 15 pacientes pediátricos e jovens adultos com LLA-B recidivada/refratária foram tratados. O produto apresentou perfil de segurança favorável, sem toxicidades limitantes da dose ou casos graves de síndrome de liberação de citocinas ou neurotoxicidade. Um mês após a infusão, 86% dos pacientes alcançaram remissão completa, todos com negatividade para doença residual mínima. As taxas de sobrevida global e livre de eventos em 1 ano foram de 60% e 32%, respectivamente. As recidivas foram atribuídas à persistência limitada das células AUTO3, indicando necessidade de estratégias para prolongar sua duração e maximizar o potencial da terapia CAR-T de dupla ação.
Pasquini et al.,	2020	Na experiência inicial com tisagenlecleucel em prática clínica real, 511 pacientes foram incluídos em 73 centros, com dados de acompanhamento de 410 casos (255 LLA e 155 LNH). Entre os pacientes com LLA, a taxa de remissão completa foi de 85,5%, com duração da resposta em 12 meses de 60,9%, sobrevida livre de eventos de 52,4% e sobrevida global de 77,2%. Nos adultos com LNH, a taxa de resposta global foi de 61,8%, incluindo 39,5% de remissão completa, com duração da resposta em seis meses de 55,3%, sobrevida livre de progressão de 38,7% e sobrevida global de 70,7%. Síndrome de liberação de citocinas grau ≥ 3 ocorreu em 11,6% e neurotoxicidade em 7,5% dos pacientes. Os resultados mostraram eficácia consistente e perfil de segurança favorável, comparável ou superior aos estudos pivotais.
Laetsch et al.,	2023	No estudo ELIANA, com seguimento de três anos, 79 pacientes pediátricos e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária receberam tisagenlecleucel. A taxa de remissão global foi de 82%, com sobrevida livre de eventos de 44% e sobrevida global de 63% em 36 meses. A maioria dos eventos adversos ocorreu nas primeiras oito semanas, sem novos sinais de toxicidade tardia, e houve melhora sustentada da qualidade de vida até três anos após a infusão.

Shah et al.,	2021	<p>No estudo de fase 1 ZUMA-3, 45 adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária receberam KTE-X19 após linfodepleção com fludarabina e ciclofosfamida. A taxa global de remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta foi de 69%, chegando a 83% entre os pacientes tratados na dose de 1×10^6 células/kg. Todos os respondedores apresentaram doença residual mínima indetectável. A duração mediana da remissão foi de 17,6 meses na dose de 1×10^6 células/kg e de 14,5 meses no conjunto geral. O perfil de segurança foi manejável: síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 93% dos pacientes, sendo grau ≥ 3 em 31%, e eventos neurológicos em 78%, com 38% grau ≥ 3. Após revisão das diretrizes de manejo de toxicidade, a incidência de eventos graves diminuiu significativamente, sem casos de grau 4 ou 5.</p>
Shah et al.,	2021	<p>71 pacientes foram incluídos em estudo clínico com KTE-X19, sendo que o produto foi administrado a 55 deles, com idade mediana de 40 anos. Após seguimento mediano de 16,4 meses, 39 pacientes (71%) alcançaram remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta, desses 39 pacientes, 56% atingiram remissão completa. A duração mediana da remissão foi de 12,8 meses, a sobrevida livre de recidiva de 11,6 meses e a sobrevida global de 18,2 meses, enquanto entre os respondedores a sobrevida global mediana não foi atingida. A negatividade para doença residual mínima foi observada em 97% dos pacientes em resposta, e 18% receberam transplante alogênico como consolidação.</p>
Roddie et al.,	2021	<p>No estudo ALLCAR19, que avaliou o CAR-T AUTO1 em adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária, 20 pacientes receberam a infusão, com idade mediana de 41,5 anos e alta carga de doença (45% tinham $\geq 50\%$ de blastos na medula). A taxa de resposta foi elevada: 85% alcançaram remissão completa negativa para doença residual mínima no primeiro mês, e 70% mantiveram essa resposta no terceiro mês. A sobrevida livre de eventos foi de 48% em 12 meses e se manteve em 48% em 24 meses, enquanto a sobrevida global foi de 63,8% em 12 meses e 58% em 24 meses. O perfil de segurança foi favorável, sem casos de síndrome de liberação de citocinas grau ≥ 3 e apenas 15% apresentaram neurotoxicidade grau 3, reversível em até 72 horas com corticoides. Houve persistência duradoura das células CAR-T, com aplasia de células B em 15 dos 20 pacientes no último seguimento.</p>

Frey et al.,	2020	<p>35 adultos com LLA-B r/r tratados com CTL019, os pacientes foram distribuídos em três grupos de dosagem. No grupo de baixa dose (n = 9), a taxa de remissão completa foi de 33%, com toxicidade controlável. No grupo de alta dose com infusão única, seis pacientes desenvolveram síndrome de liberação de citocinas refratária associada à sepse, resultando em três óbitos, enquanto os outros três alcançaram remissão completa. Já o grupo de alta dose fracionada (n = 20) apresentou os melhores resultados, com taxa de remissão completa de 90% e síndrome de liberação de citocinas manejável. Esse grupo também demonstrou maior benefício em sobrevida, com sobrevida global em dois anos de 73% e sobrevida livre de eventos de 49,5%.</p>
Wang et al.,	2021	<p>O estudo avaliou células CAR-T humanizadas anti-CD19 em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária. Foram tratados 18 pacientes, todos previamente expostos a múltiplas linhas de terapia. A taxa de resposta foi elevada, com 89% alcançando remissão completa negativa para doença residual mínima no primeiro mês após a infusão. A sobrevida livre de eventos em 12 meses foi de aproximadamente 60%, e a sobrevida global em 12 meses ficou em torno de 70%. O perfil de segurança foi favorável, com síndrome de liberação de citocinas geralmente de baixo grau e poucos casos de neurotoxicidade significativa. A persistência das células CAR-T foi observada em grande parte dos pacientes, com manutenção da aplasia de células B durante o seguimento.</p>
Shah et al.,	2021	<p>O estudo incluiu 50 pacientes jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B, com idade mediana de 13,5 anos (variação de 4,3 a 30,4 anos), 62% alcançaram remissão completa, sendo que 90,3% destes apresentaram doença residual mínima negativa por citometria de fluxo. A linfodepleção baseada em fludarabina/ciclofosfamida esteve associada a melhores taxas de remissão (69%) em comparação com esquemas sem essa combinação (25%). Após acompanhamento mediano de 4,8 anos, a sobrevida global mediana foi de 10,5 meses. Entre os pacientes que alcançaram remissão completa com doença residual mínima negativa, 75% foram submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, alcançando mediana de sobrevida global de 70,2 meses. A incidência cumulativa de recidiva após o transplante foi de 9,5% em 24 meses, e a sobrevida livre de eventos em cinco anos foi de 61,9%.</p>

An et al.,	2020	<p>No ensaio clínico de fase II conduzido entre 2015 e 2019, 47 pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária receberam células CAR-T CD19 (Sino19). A taxa global de remissão foi de 80,9%, com sobrevida global de 53% e sobrevida livre de recaída de 45% em um ano. O perfil de segurança foi considerado aceitável, com 23% apresentando síndrome de liberação de citocinas grau 3 e apenas 6,4% eventos grau 4. A análise de fatores prognósticos mostrou que pacientes com doença extramedular (exceto envolvimento isolado do sistema nervoso central) tiveram taxas de remissão muito inferiores (28,6%) e piores desfechos de sobrevida. Além disso, níveis elevados de células T regulatórias e alterações genéticas de alto risco também se associaram a menor sobrevida global e livre de recaída.</p>
------------	------	--

Fonte: Autores (2025).
Source: Authors (2025).

Nos estudos com tisagenlecleucel, tanto em prática clínica real quanto, relatado no estudo de Pasquini et al.¹², quanto no ensaio central ELIANA documentado por Laetsch et al.¹⁰, observou-se elevada taxa de remissão completa (82–85%), com sobrevida global variando entre 63% em três anos e 77% em 12 meses. O perfil de segurança foi considerado favorável, com eventos adversos mais relevantes concentrados nas primeiras semanas após a infusão. Esses resultados consolidaram o tisagenlecleucel como referência inicial para pacientes pediátricos e jovens adultos. Em contrapartida, os estudos com KTE-X19 relatados por Shah BD^{13,14} e Wayne et al.¹⁵ demonstraram taxas de remissão consistentes, entre 67% e 83% em adultos e adolescentes, com negatividade para doença residual mínima em praticamente todos os respondedores. A sobrevida global mediana variou de 18,2 meses a não alcançada entre os pacientes em resposta, evidenciando benefício clínico duradouro. O tratamento mostrou-se eficaz e seguro, com eventos adversos manejáveis mediante protocolos de acompanhamento, reforçando seu papel como uma alternativa promissora para populações adultas com LLA-B r/r. O estudo de Frey et al.¹⁶ com CTL019 em adultos destacou a importância da estratégia de dosagem, uma vez que o regime de alta dose fracionada apresentou taxa de remissão completa de 90% e sobrevida global em dois anos de 73%, contrastando com resultados inferiores nos grupos de baixa dose ou alta dose única, nos quais a toxicidade foi mais significativa.

No contexto de terapias inovadoras, o AUTO1 descritos por Cordoba et al.¹⁷ e AUTO3 por Roddie et al.¹⁸, mostraram perfis de segurança particularmente favoráveis, com baixa incidência de síndrome de liberação de citocinas grave e neurotoxicidade. O AUTO1¹⁷ apresentou taxa de remissão completa de 85% e sobrevida global de 63,8% em 12 meses, com persistência duradoura das células CAR-T. Já o AUTO3¹⁸, apesar da alta taxa inicial de remissão (86%), apresentou sobrevida livre de eventos de apenas 32% em um ano, sugerindo limitação na persistência celular e necessidade de otimização da plataforma de dupla ação.

Os estudos com CAR-T humanizados anti-CD19 descritos por Wang et al.¹⁹ em pacientes pediátricos reforçaram a eficácia da abordagem, com 89% de remissão completa negativa para doença residual mínima e sobrevida global de 70% em 12 meses, além de perfil de segurança favorável.

Os resultados descritos por Shah NN²⁰ evidenciou que a terapia CAR-T aplicada em jovens adultos, apresentou alta taxa de resposta inicial, com 62% de remissão completa e 90,3% negatividade para DRM entre os respondedores. Além disso, a linfodepleção com fludarabina/ciclofosfamida aumentou significativamente as taxas de remissão (69% vs. 25%), mostrando sua importância no preparo do paciente.

Por fim, o estudo com Sino19²¹ demonstrou taxa global de remissão de 80,9%, com sobrevida global de 53% e sobrevida livre de recaída de 45% em um ano. Além da eficácia, também apresentou bom perfil de segurança, com 23% dos pacientes desenvolvendo síndrome de liberação de citocinas grau 3 e 6,4% eventos

grau 4, sem aumento significativo de toxicidades graves. Ademais, fatores clínicos e biológicos, como presença de doença extramedular, níveis elevados de células T regulatórias e alterações genéticas de alto risco, impactaram os resultados, enfatizando a necessidade de estratégias de individualização terapêutica.

Os dados disponíveis reforçam que as terapias celulares CAR-T direcionadas ao antígeno CD19 constituem um marco na abordagem clínica da doença, modificando significativamente o panorama terapêutico. As elevadas taxas de remissão completa observadas em diferentes ensaios clínicos, frequentemente associadas da negatividade para doença residual mínima, demonstram a capacidade dessas estratégias de induzir respostas profundas e sustentadas, com impacto direto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. Embora os resultados variem conforme a população estudada e determinadas características clínicas e biológicas, o conjunto das evidências indica que o perfil de segurança das terapias CAR-T é cada vez mais manejável. Protocolos de monitoramento precoce e intervenção rápida têm se mostrado eficazes na mitigação dos principais eventos adversos, como síndrome de liberação de citocinas e manifestações neurológicas, contribuindo para a consolidação de um perfil de risco-benefício favorável. Nesse contexto, a persistência das células CAR-T e a manutenção da aplasia de células B emergem como parâmetros fundamentais para a durabilidade da resposta, reforçando o potencial dessas terapias como alternativas transformadoras e, em determinados subgrupos, de caráter potencialmente curativo.

O uso das células CAR-T para o tratamento da LLA tem-se mostrado promissor, evidenciando boas taxas de remissão completa e porcentagens relevantes de doença residual mínima negativa. No entanto, além dos resultados positivos, foram relatados alguns efeitos adversos associados ao uso desta terapia, como síndrome de liberação de citocinas, toxicidade hepática e cardiovascular, anemia, neutropenia febril e trombocitopenia. A existência de efeitos adversos não contraindica o uso desse tratamento, porém, é importante mensurar se os efeitos terapêuticos das células CAR-T sobrepõem os efeitos tóxicos em cada terapia individualizada ⁸.

Apesar das taxas positivas, existem estudos que relatam casos de recidiva após o tratamento, a maioria das recidivas ocorreu no primeiro ano após a infusão de células CAR-T, a aplasia de células B foi usada como um marcador farmacodinâmico da persistência da atividade funcional CAR-T. Foi observada uma associação entre recuperação de células B e sobrevida livre de eventos mais curto; no entanto, a medição da aplasia de células B após o tratamento com células CAR-T por si só não é suficiente para prever a recidiva, uma vez que a recidiva negativa para CD19 pode ocorrer precocemente e com maior frequência em pacientes com persistência de aplasia de células B ^{22,23}.

Em 51 pacientes com LLA-B refratária ou recidivante submetidos a tratamento com Tisa-Cel, foram explorados os fatores associados aos resultados, onde 49/51 pacientes alcançaram CR/Cri com sobrevida global de 18 meses de 74%, 22/49 pacientes recidivaram com um tempo médio de 3,7 meses e 12 tiveram recidiva positiva para CD19 e 8 recidiva negativa para CD19. Síndrome de liberação de citocinas e terapia prévia com blinatumomab, foram aparentemente associados a um risco aumentado de recidiva e a uma redução da sobrevida livre global ^{7,22,23}.

Outro estudo realizado para avaliar o impacto da recidiva em 6 meses na sobrevida, obteve um marco temporal de 6 meses em 119 pacientes, onde apenas 20% recidivaram antes de 6 meses e 80% estavam livres de recidiva 6 meses após a infusão. As taxas de sobrevida global são altas em pacientes que não apresentaram recidiva ²⁴.

3.2 Receptor quimérico de antígeno

A identificação e resposta para uma célula cancerígena são mediadas principalmente pelos Receptores de células T (TCR's), decorrente de antígenos expressos por essa célula neoplásica, que são apresentados por uma molécula do complexo de histocompatibilidade (MHC). Os CAR' captam sinais para aumentar a ação destrutiva dos linfócitos empregando os mecanismos do TCR, diferenciando dos TCR's, os CAR's utilizam

mecanismos independentes do MHC, eles atuam reconhecendo antígenos de superfícies, presentes em células cancerígenas²⁵.

As células CART's são geneticamente modificadas e seu processo de produção inicia-se no isolamento das células T do paciente, através da leucaférese. A leucaférese é a separação dos leucócitos do sangue do paciente e logo após é devolvido para a corrente sanguínea, pobre em leucócitos. São compostas por três regiões de domínio, extracelular, transmembranar e intracelular. O sítio extracelular vai ser responsável pelo reconhecimento do antígeno e consiste em um único peptídeo expresso na superfície CAR madura, ele é constituído por uma cadeia simples de fragmento variável (scFv), que irá conter regiões variáveis de cadeia leve e pesada de uma imunoglobulina específica do antígeno, a maioria dos CARs usam o scFv de um anticorpo monoclonal, o qual reconhece um antígeno tumoral específico²⁶. Ele é conectado a uma região de dobradiça, conhecida como Hinge, com a função de transmitir os sinais de ligação ao receptor. O domínio transmembranar é fundamental para manter a estabilidade do receptor e sua expressão na superfície celular. Ele é formado por uma hélice alfa hidrofóbica que irá se estender pela membrana até o interior da célula. Após sua ativação, ele pode agrupar-se e sofrer algumas alterações estruturais, permitindo o recrutamento e a fosforilação de proteínas sinalizadoras. A maioria dos CARs usam o fragmento variável de cadeia única (scFv) de um anticorpo monoclonal, o qual reconhece um antígeno tumoral específico. Sua capacidade funcional depende de características como o domínio espaçador extracelular, domínios coestimulatórios, bem como a especificidade antigênica do CAR^{26,27}.

A princípio, a primeira geração do CAR direcionava as células T para destruir células tumorais *in vitro*, sendo composto pelas cadeias α e β do TCR fundidas à região variável das cadeias leve e pesada de um anticorpo. Esses CARs de primeira geração foram combinados com moléculas com domínios intracelulares de correceptor de células T e domínios extracelulares de imunorreceptores. Apesar da segurança clínica desses CARs, eles não eram completamente eficazes em produzir sinais coestimulatórios suficientes para a destruição das células-alvos, com isso, resultaram as seguintes gerações de células CAR-T²⁷. O domínio intracelular irá classificar os CARs em cinco gerações. A primeira geração constitui-se apenas de um domínio de ativação, geralmente o domínio citoplasmático CD3 zeta (CD3 ζ). A segunda geração é composta pelo CD3 ζ , adicionado a um domínio coestimulatório, sendo geralmente 4-1BB ou CD28, juntamente a um domínio ativador. Já a terceira geração, foram baseados na 2ª geração, com melhorias em suas funções ativas e maior persistência *in vivo*. Possuem também múltiplos domínios coestimuladores, como CD3 ζ , 4-1BB, CD28, CD137 e CD134. Os CARs de quarta geração, CARs blindados ou TRUCKs (redirecionamento de células T para liberar produtos transgênicos no tecido tumoral), apresentam uma atividade antitumoral elevada. Incluindo ligantes, atividade de citocinas e enzimas coestimuladoras capazes de degradar a matriz extracelular²⁸.

As células CAR-T de segunda geração foram desenvolvidas com o intuito de gerar melhor coestimulação que inicialmente eram alcançados através do ligante CD28, porém, alguns CARs incorporaram o 4-1BB, que é um membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral. Os CARs de terceira geração incorporaram os dois domínios coestimulatórios, que são o CD28 e o 4-1BB, conferindo uma potência anti tumoral ainda maior aos linfócitos. Eles apresentam níveis elevados de fosforilação, o que indica que há uma maior sinalização intracelular, mas apesar dessa boa sinalização, esses CARs de terceira geração foram associados a um maior risco de efeitos adversos relacionados ao sistema imunológico devido a maior ativação das células CAR-T. A quarta geração dos CARs foram projetadas para liberarem TRUCKs, que vão liberar um produto transgênico, como a IL-12 assim que seu CAR for ativado pelo antígeno alvo, resultando em um aumento adicional da proliferação das células T e induzindo uma eliminação tumoral superior, ao mesmo tempo que limita a toxicidade sistêmica mediana por citocinas. Os CAR's da quinta geração estão em processo de desenvolvimento, entretanto, foram baseados na segunda geração, diferenciando apenas no receptor citoplasmático truncado (IL-12) e um domínio de cadeia β , interligado ao fator de transcrição STAT3/5²⁷.

3.3 Produção de células CAR-T

O processo geral envolve a coleta da população celular inicial, ativação de células T, modificação genética, expansão *in vivo*, formulação do produto final e testes de liberação do produto. Os processos de fabricação convencional duram cerca de 1 a 2 semanas de manipulação e expansão celular *ex vivo*. A leucaférese é passo importante, ela é recomendada precocemente para pacientes com alto risco de não resposta, alguns estudos sugerem que a capacidade de expansão das células T diminui com o aumento da exposição à quimioterapia. O material pode ser armazenado por até 30 meses antes do início da produção, permitindo uma coleta antecipada. A coleta ideal exige um equilíbrio preciso entre a contagem absoluta de linfócitos, a contagem de CD3+ periférico e a carga leucêmica, existem diretrizes para a aférese antes da produção, por exemplo, de tisagenlecleucel, onde sugere uma contagem de linfócitos >500/ μ L ou uma contagem de CD3 no sangue periférico >150/ μ L para coleta suficiente de células T para a produção de células CAR-T, em contraste com estas diretrizes, no estudo PLAt-02, a contagem de linfócitos por aférese recomendada para viabilidade de produção foi uma contagem absoluta de linfócitos $\geq 100/\mu$ L^{11,28}.

A fabricação de células CAR-T autólogas começa com células T maduras, elas podem ser caracterizadas em células T citotóxicas CD8 +, células T auxiliares CD4 + e Tregs CD4. A escolha da população celular inicial é um processo importante na fabricação de células CAR-T devido a variedade de fenótipos das células T. As células CAR-T são ativadas diretamente por meio da ligação do antígeno CAR sem a necessidade de ligação do correceptor às moléculas do MHC. Portanto, a função das células CAR-T não requer, em princípio, moléculas CD4 + e CD8 + como correceptores. Células T CD8 + e T auxiliares CD4+ apresentam vantagem no desenvolvimento da CAR-T, pois a T CD8 + maximiza a citotoxicidade e a T auxiliar CD4 + promove função efetora, expansiva e persistência das células T CD8 +²⁹.

A classificação celular baseada em esferas magnéticas permite o isolamento celular de CD4 + e CD8 +, onde uma mistura dessas células são isoladas por meio da depleção de células não T ou por seleção positiva usando uma combinação de microesferas de ligação a CD4- e CD8. Essas esferas magnéticas ou nanomatrizes coloidais são revestidas com anticorpos anti-CD3 e anti-CD28 para fornecer sinais 1 e 2. As esferas magnéticas apresentam suporte sólido que imita células alvo apresentando complexos peptídeo-MHC e ligantes coestimulatórios para o engajamento de células T. Além disso, uma alternativa é o isolamento e cultivo individual dessas células, garantindo um produto final com razões CD4:CD8 precisas, no entanto, a expansão ideal de células T CD8 + requer a presença de células T CD4 +, tornando assim, a fabricação de células T CD8 + vulnerável a falhas^{29,30}.

Comumente, a ativação das células T é alcançada por meio da estimulação de CD3 (sinal 1) e CD28 (sinal 2) combinada com suporte de citocina (sinal 3), onde o sinal 1 irá desencadear a ativação de células T, a sinalização 2 fornecerá a coestimulação necessária para evitar que a célula do sistema imunitário se mantenha viva sem funcionalidade e por fim o sinal 3, que são usados para dar suporte à expansão de células, usualmente por interleucinas 2, 7 e/ou 15. O método de administração do transgene CAR pode impactar significativamente o seu nível de expressão, bem como a genotoxicidade, influenciando na segurança e eficácia do produto de células CAR-T resultante²⁸. Hodiernamente, todos os produtos de células CAR-T aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) usam a transdução lentiviral ou retroviral para atingir a integração do transgene CAR. A transdução viral se beneficia da eficiência de integração relativamente alta, e células T que expressam construções CAR integradas de forma estável demonstraram persistir por > 10 anos após a infusão de células T³⁰.

Embora a transdução viral possa, em princípio, atingir alta eficiência de transdução, atingir níveis consistentes de integração de transgenes em produtos de células de pacientes apresenta um desafio técnico. Para minimizar o risco de falha de fabricação devido à baixa expressão do transgene, que ocorre na ligação inicial da partícula viral à membrana celular, os protocolos de fabricação podem incorporar o uso de intensificadores de transdução, como sulfato de protamina, retronectina e poloxâmer, no entanto, o sulfato de protamina apresenta toxicidade para células T, significando um contrapeso ao benefício do aumento da

eficiência da transdução. Em contrapartida, a retronectina não leva à toxicidade das células T, porém seu uso é limitado a vetores retrovirais^{29,31}. Contudo, uma vez que as células T foram modificadas para expressar o transgene CAR, o produto deve ser expandido para um número relativamente grande para atender a dose necessária para administração, o tempo desse período de expansão varia entre os diferentes protocolos, que comumente duram cerca de 1 a 2 semanas do momento de ativação das células T até o momento da coleta das células. O suporte de citocinas como IL-2, IL-7 e/ou IL-15 otimiza o crescimento de células T²⁹.

A linfodepleção (LD) foi identificada como um fator crítico que desempenha um papel importante nos resultados alcançados com o tratamento CAR-T, levando a um aumento significativo na proliferação, a quimioterapia linfodepletora é administrada antes da infusão de células CAR-T para criar um ambiente *in vivo* que promova a expansão e a persistência das células CAR-T^{32,33}. O mecanismo para o aumento da proliferação é provavelmente multifatorial, mas envolve a redução de células imunossupressoras, como células T reguladoras e outras células supressoras mieloides, regulação negativa de citocinas homeostáticas, como IL-2, IL-7 e IL-15 e regulação negativa de pequenas moléculas produzidas por tumores para uma vantagem de sobrevivência²⁶. A redução de linfócitos endógenos para preparar um nicho para o enxerto de infusões de CAR-T e para apoiar sua atividade a longo prazo; a redução de células tumorais para evitar o esgotamento rápido de CAR-T; a preparação e reprogramação do microambiente e fatores solúveis para garantir o enxerto ideal, homing e sobrevivência a longo prazo de CAR-T são os principais objetivos da linfodepleção³².

O uso de imunoterapia direcionada a células B antes da terapia com células CAR-T, incluindo como terapia de transição, pode apresentar riscos ainda não totalmente compreendidos. Estudos recentes sugerem que o tratamento prévio com blinatumomab pode estar associado a uma maior taxa de falha na obtenção de remissão MRD-negativa ou a subsequente perda de remissão devido ao escape antigênico. No entanto, no registro CIBMTR CT de pacientes tratados com tisagenlecleucel, 82% dos pacientes que receberam blinatumomab antes da terapia com células CAR-T alcançaram resposta completa, com uma taxa de sobrevida global de 94% em 6 meses, o que indica que a relação entre blinatumomab e a eficácia das células CAR-T requer investigação adicional. O impacto do inotuzumab, que induz aplasia de células B, também é incerto, com a preocupação de que a perda do alvo CD19+ possa comprometer a eficácia e persistência das células CAR-T^{11,34}.

3.4 ICANS e SLC como efeitos colaterais da terapia CAR-T

Apesar dos resultados promissores, a terapia pode estar associada a toxicidades agudas relacionadas à ativação imunológica, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS)³³, sendo barreiras significativas à ampla disseminação dessas terapias promissoras³⁶. Existem relatos de associações entre características clínicas, biológicas e relacionadas ao produto e a gravidade de ICANS e SLC, porém, não há modelos consolidados que preveem a gravidade da SLC. No entanto, identificação de biomarcadores, como as citocinas, são campos exploratórios para caminhos de pesquisas futuras que possam prever a gravidade da SLC^{36,37}.

Quando as células CAR-T se ligam ao seu alvo, sofrem ativação e proliferação *in vivo*, sendo associado à ativação subsequente de outras células, como monócitos, células endoteliais e estromais, levando à altas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias³⁶. A SLC foi descrita nos primeiros pacientes pediátricos tratados com CARs anti-CD19, porém, não é exclusiva deste tratamento, pois foi descrita em outras terapias direcionadas a células T³⁶. É uma complicação comum após a terapia com células CAR-T, tendo casos leves em sua maioria, principalmente devido à baixa carga de doença antes da quimioterapia de depleção linfocitária (LDC), já a ICANS ocorre com menos frequência, tendo cursos clínicos variados^{26,35}. Em um estudo retrospectivo que avaliou a incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 nos primeiros 30 dias após a infusão de células CAR-T em pacientes jovens e adultos com LLA-B recidivada/refratária envolveu 134 pacientes, onde 77,6% (104) desenvolveram SLC, apresentando eventos adversos neurológicos de grau ≥ 3 em comparação ao

restante que não desenvolveu SLC³⁸.

Dentre os sintomas habituais da SLC, a febre é o principal deles, além de rigores, taquicardia, hipotensão, dentre outros são comumente observados. Na maioria dos pacientes ocorre de forma leve e é reversível, em casos graves há o choque refratário com falência múltipla de órgãos fatal foram relatados, em sua maioria, com características clínicas e citocinéticas que se assemelham a linfo-histocitose hemofagocítica, apresentada por níveis de ferritina acentuadamente elevados, frequentemente acima de 10.000 mg/dL^{26,36}. A análise dos perfis de citocinas em pacientes com SLC grave (definida como grau 4–5) infundidos com células CAR-T mostrou elevação em inúmeras citocinas, incluindo IL6, IL8, IFN gama, sIL2r alfa e sgp130 em grande maioria dos estudos relatados³⁷.

ICANS parecem estar correlacionados com a carga da doença pré-tratamento, bem como com a gravidade da CRS, a patogênese da ICANS após células T CAR é desconhecida, mas acredita-se que esteja relacionada à elevação de citocinas e à infiltração de células T no SNC²⁶. Clinicamente, abrange uma variedade de sintomas neurológicos, como cefaleia, tremor, comprometimento da fala (por exemplo, afasia expressiva), delírio, confusão, comprometimento da consciência (estupor, letargia, obnubilação) e, menos comumente, déficits focais³⁶. Biologicamente, o perfil de citocinas relatado em ICANS grave é semelhante ao da RSC, com elevações observadas em IL-6, IFN gama, IL-2, IL-10, IL-15 e MCP1³⁷. Esse evento adverso ocorre entre 7 e 10 dias ou até mesmo até 3 semanas após a infusão de células CAR-T, podendo ocorrer concomitantemente ou logo após a SLC³⁹.

O tratamento preferencial é o de suporte, com ou sem corticosteroides em curto prazo³⁹, o uso de corticosteroides intravenosos mostrou-se promissor nessas ocasiões, entretanto, altas doses cumulativas estão associadas a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) inferiores³⁰. Pacientes com ICANS de grau 1 podem receber tratamento de suporte com hidratação intravenosa, já para ICANS de grau ≥ 2 , deve ser iniciado o corticosteroide³⁹. Como relatado em alguns estudos, a administração intratecal de corticosteroides parece ser uma abordagem viável para casos de ICANS de alto grau (>3). Em um estudo onde 15 pacientes receberam corticosteroides intratecal, apresentaram melhora clínica significativa em SLC e ICANS, sendo capazes de se recuperar para ICANS grau 1^{36,40}. Embora o uso de desse tratamento possa apresentar o risco de afetar a eficácia e/ou a persistência das células CAR-T, foi relatado que o uso deste, não eliminou as células CAR-T²².

3.5 Expansão e persistência de células CAR-T

A expansão e a persistência das células CAR-T são dois fatores fundamentais para o sucesso da resposta clínica do tratamento de pacientes com LLA-B, a linfodepleção pré infusão se faz necessária para a expansão e sobrevivência das células. Após a infusão, observa-se uma cinética característica: crescimento inicial, seguido por um pico e, posteriormente, um declínio, com níveis variáveis de persistência que podem durar anos. Estudos indicam que picos mais altos e maior área sob a curva (AUC) das células CART no primeiro mês de tratamento estão altamente interligados a resposta clínica desses pacientes. Ademais, estudos realizados com tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e jovens adultos, reforçam ainda mais a importância da persistência prolongada para manter a resposta. No estudo de fase II ELIANA, o tempo médio para a recuperação das células B foi de 35,3 meses, e a possibilidade de aplasia persistente de células B (ênfata as células CART funcionais), foi de 71% aos 12 meses e 59% aos 24 meses após a infusão. Além disso, os pacientes que foram submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas apresentaram respostas mais curtas quando a recuperação das células B ocorreu em menos de 6 meses, em comparação com aqueles cuja recuperação ocorreu após mais de 6 meses⁷.

É importante que o produto de células CAR-T gerado alcance os objetivos desejados, porém, durante o processo de fabricação podem ocorrer falhas, um dos fatores que podem causar a falha em gerar produtos de células CAR-T de alta qualidade é a aplicação de procedimentos de fabricação não otimizados, isso limita a

obtenção de respostas antitumorais duradouras, além de que, não é eficiente para pacientes com doenças de alta proliferação, devido à possibilidade de progressão da doença durante o procedimento de manuseio. Em um estudo com objetivo de avaliar uma fabricação de células CAR-T de qualidade, foi observado que essas células derivadas de pacientes com LLA-B demonstraram ser tão eficientes quanto as células CAR-T derivadas de doadores saudáveis na mediação de respostas antitumorais profundas e prolongadas em modelos de camundongos xenotransplantados ²⁸.

3.6 Terapia com Células CAR-T Alogênicas

Em alguns casos, o uso das células T autólogas do paciente podem apresentar limitações importantes, visto que, podem estar disfuncionais e irregulares, impactando diretamente a potência e variabilidade das células CART. Esse fato pode ocorrer devido a idade do paciente, pelos tratamentos anteriores, pela doença e até mesmo pelos efeitos da estimulação das células T. Diante desse cenário, a terapia com células CAR-T alogênicas surgem como uma alternativa promissora, são células provenientes de doadores saudáveis, modificadas geneticamente para expressar receptores CAR específicos contra antígenos tumorais. Um dos principais efeitos colaterais do uso das células alogênicas é a Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), uma condição que pode ser fatal. Para isso, estão sendo empregadas estratégias de edição genética para eliminar receptores TCR e moléculas HLA, pois o sistema imunológico do hospedeiro pode eliminar facilmente as células CART alogênicas. Com isso, a infusão dessas células deve ser precedida por um regime de linfodepleção composto por fludarabina (F, 90 mg/m²) e ciclofosfamida (C, 1.500 mg/m²), podendo incluir ou não alemtuzumabe (A, 1 mg/kg ou dose fixa de 40–60 mg), com o objetivo de melhorar a expansão e o enxerto dessas células. Entretanto, alguns ensaios clínicos com UCART19 indicam que a inclusão do alemtuzumabe, em associação à fludarabina e ciclofosfamida, é essencial para garantir a expansão adequada dessas células ⁷.

4. Conclusão

A terapia com células CAR-T tem se consolidado como uma alternativa inovadora e altamente eficaz no manejo da LLA refratária ou recidivante, alcançando taxas de remissão completa entre 67% e 90%, frequentemente acompanhadas da negatividade para doença residual mínima. Os principais produtos avaliados — como tisagenlecleucel, KTE-X19, CTL019, AUTO1, AUTO3, Sino19 e plataformas humanizadas anti-CD19 — demonstraram desempenho clínico relevante, sobretudo em pacientes pediátricos e adultos jovens, reforçando o impacto positivo dessa abordagem no prognóstico da LLA-B. Apesar das complicações mais recorrentes, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, os avanços nos protocolos de manejo, incluindo o uso de tocilizumabe e corticosteroides, têm permitido reduzir a gravidade dos eventos adversos sem comprometer a eficácia terapêutica. Este estudo contribui ao sintetizar evidências recentes sobre a imunoterapia CAR-T, ressaltando sua importância como marco na onco-hematologia e apontando a necessidade de protocolos padronizados e estratégias de otimização para ampliar segurança, persistência celular e aplicabilidade clínica. Dessa forma, os resultados aqui discutidos reforçam a relevância da CAR-T como uma das mais promissoras terapias da atualidade, oferecendo subsídios valiosos para futuras pesquisas e para a prática clínica.

5. Referências

1. Weber F, Carrijo MF, Pereira ÉR, et al. Tratamento da leucemia linfoide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Braz J Dev.* 12 abr 2023;9(4):13353-69. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n4-054>
2. Abreu GM, De Sousa SC, Gomes EV. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. *Braz J Dev.* 2021 Aug 13;7(8):80666-81. doi:10.34117/bjdv7n8-333
3. Temaj G, Graiqevci-Uka V, Behluli E, et al. Targeted treatment and immunotherapy in high-risk and relapsed/refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Pediatr Rev.* 2022 Sep 1;18. doi:10.2174/1573396318666220901165247
4. Amaral CM, Juvenale M. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Braz J Health Rev.* 2020;3(3):4770-84. doi:10.34119/bjhrv3n3-066
5. Winestone LE, Bhojwani D, Ghorashian S, et al. INSPIRED Symposium Part 4A: Access to CAR T cell Therapy in Unique Populations with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2023 Oct. doi:10.1016/j.jtct.2023.10.005
6. McNerney KO, Moskop A, Winestone LE, et al. Practice preferences for consolidative HSCT following tisagenlecleucel in children and young adults with B-ALL. *Transplant Cell Ther.* 2023 Oct. doi:10.1016/j.jtct.2023.10.004
7. Testa U, Sica S, Pelosi E, et al. CAR-T CELL THERAPY IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2024 Jan 1;16(1):e2024010. doi:10.4084/mjhid.2024.010
8. Myers GD, Verneris MR, Goy A, et al. Perspectives on outpatient administration of CAR-T cell therapy in aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer.* 2021 Apr;9(4):e002056. doi:10.1136/jitc-2020-002056
9. Stefanski H, Eaton A, Baggott C, et al. Higher doses of tisagenlecleucel associate with improved outcomes: a report from the pediatric real-world CAR consortium. *Blood Adv.* 2022 Aug 8. doi:10.1182/bloodadvances.2022007246
10. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Nov 18. doi:10.1200/jco.22.00642

11. Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, et al. An owner's manual for CD19 “CAR”-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2021 May;100848. doi:10.1016/j.blre.2021.100848
12. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020 Nov 4;4(21):5414-24. doi:10.1182/bloodadvances.2020003092
13. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 2021 Aug;398(10299):491-502. doi:10.1016/s0140-6736(21)01222-8
14. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 2021 Apr 7;138(1):11-22. doi:10.1182/blood.2020009098
15. Wayne AS, Huynh V, Hijiya N, et al. Three-year results from phase 1 of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2022 Oct 20. doi:10.3324/haematol.2022.280678
16. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):415-22. doi:10.1200/jco.19.01892
17. Roddie C, Dias J, O'Reilly MA, 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. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 31;JCO.21.00917. doi:10.1200/jco.21.00917
18. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1797-805. doi:10.1038/s41591-021-01497-1
19. Wang S, Wang X, Ye C, et al. Humanized CD19 -targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells for relapsed/refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2021 May;96(5). doi:10.1002/ajh.26123

20. Shah NN, Lee DW, Yates B, et al. Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*. 2021 May 20;39(15):1650-9. doi:10.1200/jco.20.02262
21. An F, Wang H, Liu Z, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2020 Nov 23;11(1). doi:10.1038/s41467-020-19774-x
22. Shalabi H, Harrison C, Yates B, et al. Intrathecal hydrocortisone for treatment of children and young adults with CAR T-cell immune-effector cell-associated neurotoxicity syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Oct 27. doi:10.1002/pbc.30741
23. Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021 May 17. doi:10.1038/s41375-021-01281-7
24. Schultz LM, Eaton A, Baggott C, et al. Outcomes After Nonresponse and Relapse Post-Tisagenlecleucel in Children, Adolescents, and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 15. doi:10.1200/jco.22.01076
25. Souza KS, Silva MR, Miranda FS, et al. Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda. *Res Soc Dev*. 2020 Dec 2;9(11):e72891110372. doi:10.33448/rsd-v9i11.10372
26. Myers RM, Dolan J, Teachey DT. Chimeric antigen receptor T cell therapy for pediatric and young adult B cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Oct 2;16(10):1029-42. doi:10.1080/1744666x.2021.1828067
27. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med*. 2023 Jul 7;21(1). doi:10.1186/s12967-023-04292-3
28. Arcangeli S, Falcone L, Camisa B, et al. Next-Generation Manufacturing Protocols Enriching TSCM CAR T Cells Can Overcome Disease-Specific T Cell Defects in Cancer Patients. *Front Immunol*. 2020 Jun 19;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01217
29. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, et al. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med*. 2024 Jan 16;221(2). doi:10.1084/jem.20230903

30. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Apr 13. doi:10.1038/s41571-023-00754-1
31. Dreyzin A, Rankin AW, Luciani K, et al. Overcoming the challenges of primary resistance and relapse after CAR-T cell therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 May 14. doi:10.1080/1744666x.2024.2349738
32. Lickefett B, Chu L, Ortiz-Maldonado V, et al. Lymphodepletion – an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. *Front Immunol*. 2023 Dec 22;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1303935
33. Myers RM, Jacoby E, Pulsipher MA, et al. Clinical Variables Associated with Improved Outcomes for Children and Young Adults Treated with CAR T Cells for B-ALL: A Decade of CAR Translation. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jul. doi:10.1016/j.jtct.2023.07.016
34. Wang S, Liu A, Wang N, et al. Use of blinatumomab and CAR T-cell therapy in children with relapsed/refractory leukemia: A case series study. *Front Pediatr*. 2023 Jan 16;10. doi:10.3389/fped.2022.1100404
35. Marschollek P, Liszka K, Mielcarek-Siedziuk M, et al. The Kinetics of Inflammation-Related Proteins and Cytokines in Children Undergoing CAR-T Cell Therapy—Are They Biomarkers of Therapy-Related Toxicities? *Biomedicines*. 2024 Jul 21;12(7):1622. doi:10.3390/biomedicines12071622
36. Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Nov 24. doi:10.1038/s41409-020-01134-4
37. Wei Z, Xu J, Zhao C, et al. Prediction of severe CRS and determination of biomarkers in B cell-acute lymphoblastic leukemia treated with CAR-T cells. *Front Immunol*. 2023 Oct 3;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1273507
38. Silbert SK, Madan S, Holland EM, et al. A Comprehensive Analysis of Adverse Events in the First 30 Days of Phase 1 Pediatric CAR T-Cell Trials. *Blood Adv*. 2023 Jul 24. doi:10.1182/bloodadvances.2023009789
39. Yoo JW. Management of adverse events in young adults and children with acute B-cell lymphoblastic leukemia receiving anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Blood Res*. 2023 Mar 9.

doi:10.5045/br.2023.2023026

40. Ji Q, Dong Y, Zhang Y, et al. Earlier intrathecal dexamethasone effectively alleviate immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. *Int Immunopharmacol.* 2024 Dec;142:113214.
doi:10.1016/j.intimp.2024.113214