



GUILHERME MATHEUS ALMEIDA NASCIMENTO

**Reprogramação Imunológica com Células CAR-T: Abordagens  
Avançadas para Câncer Reincidente**

Rondonópolis – MT

2024

GUILHERME MATHEUS ALMEIDA NASCIMENTO

**Reprogramação Imunológica com Células CAR-T: Abordagens Avançadas para  
Câncer Reincidente**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca Avaliadora do Departamento  
de Enfermagem da Faculdade Fasipe, como  
requisito para a obtenção do título de Bacharel em  
Enfermagem.

Orientador: Dra. Ludiele Castro

Co-orientador: Enf. Me. Ana Keila Santos

---

Rondonópolis – MT

2024

# **Reprogramação Imunológica com Células CAR-T: Abordagens Avançadas para Câncer Reincidente**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Enfermagem da Faculdade Fasipe - como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em:

Dra. Ludiele Castro

Professora Orientadora:

Departamento de Enfermagem – FASIPE

Enf. Me. Ana Keila F. Santos

Professora Co-orientadora:

Departamento de Enfermagem – FASIPE

Professora Avaliadora:

Departamento de Enfermagem – FASIPE

Professor Avaliador:

Departamento de Enfermagem – FASIPE

Rondonópolis – MT

2024

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, pela força e sabedoria; à minha avó Vanda que sob muito sol, me fez chegar até aqui na sombra, e aos meus pais, pelo apoio e por acreditarem em mim.

## AGRADECIMENTOS

Deus, obrigado por sonhar em mim, e me capacitar a cada dia, mesmo fraquejando, nunca me deixou desistir.

À minha avó *Vanda*, sob muito esforço, em dias frios ou quentes, a lavagem de roupa me proporcionou a melhor educação e exemplo, fazendo – me chegar até aqui, essa não é uma conquista somente minha, e sim nossa!

Em memória de *Zacarias José*, agradeço profundamente por todos os ensinamentos que nos deixou. O desejo pela cura do câncer nasce de sua própria batalha pela vida. Sua coragem e perseverança jamais serão esquecidas.

Aos meus pais, e madrinha respectivamente *Maria Aparecida e Adair Júnior e Nilce Almeida* por todo apoio e fé em mim, e pelas orações que foram minha força nos momentos de dúvidas. Levarei cada gesto de amor e incentivo no coração.

Aos amigos que enriqueceram esta jornada, Jennifer, Wilker, Vanessa e Lorryne, Jhessica entre outros que carrego no meu coração, minha eterna gratidão. Em especial a Cleia Santos, por suas lições de vida e generosidade, ensinamentos que vão além da sala de aula e dos corredores do hospital.

E por último, mas não menos importante, ao meu companheiro, pelas sábias palavras nos últimos dias que não foram fáceis.

## **EPIGRAFE**

“Às vezes, os passos firmes são dados  
com as pernas tremendo“

**Autor desconhecido.**

**NASCIMENTO, Guilherme Matheus Almeida.** Reprogramação imunológica com células CAR-T: abordagens avançadas para câncer recidivante. **2024.**

## **RESUMO**

O câncer consiste em um termo que caracteriza mais de 100 doenças malignas que tem em comum o crescimento desordenado de células com potencial para invadir tecidos ao seu redor, ou também a distância por via hematológica ou linfática, possuem uma rápida velocidade de divisão e diferenciação que determinam a formação de tumores em órgãos ou tecidos. Os principais métodos de tratamento para o câncer são a quimioterapia, radioterapia, braquiterapia e cirurgia. Avanços tecnológicos mundiais trouxeram para o Brasil uma nova modalidade de tratamento, usando as bases da imunoterapia, também conhecida como Terapia CAR –T, no qual linfócitos T do próprio paciente são modificadas geneticamente em laboratório para que as mesmas ataquem células cancerígenas. O objetivo do estudo é esclarecer o uso da Terapia CAR-T no controle da progressão tumoral em pacientes com câncer recidivo e compreender os contextos clínicos de suas aplicações. Como metodologia de pesquisa foi realizada revisão integrativa de literatura, um estudo de natureza bibliográfica com análise qualitativa e descritiva. Foram selecionados artigos das bases de dados da Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde e repositórios, no período de 2014 a 2024. Como resultado observa-se um futuro promissor para o uso da terapia com células CAR-T, com taxas de remissão superiores a 90% em casos como leucemia linfoblástica aguda. Esses dados não apenas reforçam a eficácia dessa abordagem, mas também oferecem novas esperanças para pacientes que enfrentam cânceres recidivantes e refratários.

**Palavras-Chave:** CAR-T Cell, Imunoterapia, Terapia por Receptor De Antígeno Quimérico.

**NASCIMENTO, Guilherme Matheus Almeida.** Immune Reprogramming with CAR-T Cells: Advanced Approaches for Relapsed Cancer. **2024.**

### **ABSTRACT**

Cancer is a term that characterizes more than 100 malignant diseases that have in common the disordered growth of cells with the potential to invade organs around them, or even at a distance, they have a rapid rate of division and differentiation that determine the formation of tumors. that will reach organs or tissues. The main treatment methods for cancer are chemotherapy, radiotherapy, brachytherapy and surgery. Global technological advances have brought to Brazil a new treatment modality, using the bases of immunotherapy, also known as CAR –T Therapy, in which the patient's own T lymphocytes are genetically modified in the laboratory so that they attack cancer cells. The aim of the study is to clarify the use of CAR-T Therapy in controlling tumor progression in patients with relapsed cancer. As a research methodology, an integrative literature review was carried out, a bibliographic study with qualitative and descriptive analysis. Articles were selected from the databases of the National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library and repositories, from 2014 to 2024. As a result, a promising future for the use of CAR-T cell therapy, with remission rates greater than 90% in cases such as acute lymphoblastic leukemia. These data not only reinforce the effectiveness of this approach, but also offer new hope for patients facing relapsed and refractory cancers.

**Keywords:** CAR-T Cell, Immunotherapy, Chimeric Antigen Receptor Therapy.

## **LISTA DE SIGLAS**

CAR-T	Quimeric Antigen Receptor T-cell.
SILC	Síndrome de liberação de citocina.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica.
INCA	Instituto Nacional do Câncer.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Células CAR-T reconhecem a células cancerígenas destruindo ela. ....	21
Figura 2 - Componentes funcionais do receptor de antígeno quimérico. ....	25
Figura 3- Modelo esquemático de uma célula CAR - T.....	26
Figura 4 - Ligação entre célula cancerígena e CAR – T .....	33

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Problematização.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 Justificativa .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1 Mecanismos fisiológicos da terapia CAR-T .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2 Indicações e contraindicações da terapia .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3 Mecanismos pós infusão da CAR-T .....</b>	<b>32</b>
<b>4.4 Benefícios obtidos com a terapia .....</b>	<b>34</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas consistem uma das principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 10 milhões de pessoas perderam a vida em decorrência das variações desta patologia, somente no ano de 2020. As projeções indicam que esse número alarmante deve aumentar significativamente nas próximas décadas, refletindo a crescente prevalência de neoplasias malignas em várias populações. No Brasil, a situação é igualmente preocupante, estima-se que até 2030, as neoplasias malignas se tornem a principal causa de morte no país, superando até mesmo as doenças cardiovasculares, que historicamente têm sido as mais letais, essa transição ressalta a urgência de novas abordagens terapêuticas e a importância de políticas públicas que atendam a esse desafio crescente (OMS, 2021).

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado e maligno de células que possuem a capacidade de invadir tecidos adjacentes e metastatizar para outras partes do corpo. Essa desregulação é frequentemente causada por mutações genéticas que afetam o ciclo celular, levando à formação de neoplasias que podem ser malignas e invasivas. Esses tumores não só comprometem a função dos órgãos afetados, mas também criam um ambiente propício para a progressão da doença, dificultando o tratamento e a sobrevivência do paciente (INCA, 2023).

Os métodos tradicionais de tratamento das neoplasias malignas, incluem quimioterapia, radioterapia e cirurgia, que têm sido utilizados ao longo das últimas décadas. Embora esses métodos tenham mostrado eficácia em muitos casos, suas limitações são evidentes, especialmente em situações de câncer recorrente, onde o tumor retorna após o tratamento inicial. A resistência das células cancerígenas a essas abordagens convencionais muitas vezes leva a resultados insatisfatórios, destacando a necessidade urgente de alternativas mais eficazes (National Cancer Institute, 2020).

Nos últimos anos, a imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora para o tratamento de cânceres avançados, oferecendo uma nova esperança para pacientes que não respondem a terapias tradicionais. A Terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*), em particular, tem atraído considerável atenção devido à sua capacidade de utilizar as próprias células do sistema imunológico do paciente para combater o câncer de maneira mais específica e eficaz. Essa abordagem inovadora transforma linfócitos T do paciente em células "treinadas" que podem identificar e destruir células cancerígenas, uma estratégia que pode ser altamente eficaz em determinados tipos de neoplasias hematológicas (American Cancer Society, 2021).

A Terapia CAR-T envolve a modificação genética dos linfócitos T, permitindo que eles reconheçam e ataquem células cancerígenas de forma mais precisa. Estudos demonstraram que essa terapia tem gerado resultados positivos significativos em pacientes com leucemia e linfomas, levando a remissões notáveis e, em alguns casos, a cura duradoura (June, C. H., et al., 2018). Contudo, apesar de seus benefícios, este tratamento não está isento de riscos. Efeitos colaterais graves, como a síndrome de liberação de citocinas, podem ocorrer e necessitam de monitoramento cuidadoso durante e após o tratamento, para garantir a segurança do paciente (Maude, S. L., et al., 2014).

No Brasil, a Terapia CAR-T somente está disponível no setor privado, resultando em limitações significativas de acesso no Sistema Único de Saúde (SUS), que atualmente está em fase de pesquisa para a implementação desta terapia inovadora, essa disparidade no acesso à terapia destaca a necessidade de políticas públicas que garantam a inclusão de tratamentos inovadores na rede pública de saúde, especialmente considerando que cerca de 700 mil novos casos de câncer são diagnosticados anualmente no Brasil (Sterner, R. M., & Sterner, R. C., 2021).

Esta abordagem representa uma opção de tratamento inovadora para pacientes que não responderam a terapias tradicionais. Não possuindo apenas o potencial de prolongar a sobrevivência dos pacientes, mas também pode melhorar significativamente sua qualidade de vida, permitindo que eles retomem a suas atividades cotidianas com menos efeitos colaterais associados a tratamentos mais agressivos (Neelapu, S. S., et al., 2018).

No entanto, a implementação de políticas públicas que facilitem o acesso à esta terapia é crucial. Além disso, pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer a eficácia e a segurança desta opção terapêutica, especialmente em relação a diferentes tipos de câncer e suas variantes. Essas investigações podem moldar direções futuras na prática clínica e nas políticas de saúde, ajudando a garantir que inovações terapêuticas sejam amplamente acessíveis a todos os pacientes que delas necessitam (Grembecka, J., et al., 2019).

## **1.1 PROBLEMATIZAÇÃO**

Quais são os mecanismos fisiopatológicos que permitem à Terapia CAR-T ser eficaz em certos tipos de câncer?

Quais as os casos de sucesso no tratamento com esta abordagem?

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

A elevada incidência de câncer e seu impacto como uma das principais causas de morte global tornam a busca por alternativas terapêuticas urgentes e prioritárias. As abordagens convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, embora eficazes em diversos casos, frequentemente falham em pacientes com neoplasias recorrentes, que desenvolvem resistência ao tratamento, comprometendo as chances de remissão. Nesse contexto, a Terapia CAR-T desponta como uma estratégia revolucionária na oncologia, ao utilizar a modificação genética das células T do próprio paciente para reconhecer e combater células cancerígenas de forma direcionada e potente. Ensaios clínicos recentes, especialmente em leucemias e linfomas, demonstram que essa terapia pode induzir respostas significativas e duradouras, inclusive em casos onde outras abordagens foram exauridas, oferecendo uma nova perspectiva de esperança a esses pacientes.

No Brasil, onde os índices de novos diagnósticos de câncer continuam em ascensão e impactam tanto o setor público quanto o privado, a necessidade de inovações terapêuticas é especialmente crítica. O Sistema Único de Saúde (SUS), embora tenha ampliado o acesso a tratamentos oncológicos ao longo dos anos, ainda não incorpora a Terapia CAR-T, que permanece restrita ao setor privado e aos poucos pacientes que conseguem arcar com os altos custos associados. Essa situação evidencia uma disparidade preocupante no acesso a tratamentos oncológicos de ponta, reforçando a urgência em debater políticas públicas que incentivem a adoção dessa tecnologia no SUS. A ampliação do acesso ao tratamento CAR-T no Brasil exige não apenas investimentos, mas também uma reavaliação da alocação de recursos e o desenvolvimento de uma infraestrutura que permita a sua implementação de forma segura e acessível.

Paralelamente, é essencial aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento da Terapia CAR-T, considerando seus mecanismos de ação complexos, bem como os riscos e efeitos colaterais associados. A manipulação genética das células T envolve potenciais efeitos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas, que requerem monitoramento especializado e tratamentos de suporte. Assim, investigar esses aspectos clínicos e imunológicos é crucial para otimizar a aplicação da terapia e garantir sua segurança no contexto da prática clínica. O presente estudo, portanto, pretende não apenas agregar ao corpo de conhecimento científico existente, mas também fornecer subsídios práticos para médicos, pesquisadores e formuladores de políticas, auxiliando na avaliação das melhores práticas para adoção e disseminação dessa tecnologia no Brasil.

Por fim, a expansão da Terapia CAR-T no país levanta questões econômicas e sociais que precisam ser abordadas. O alto custo da terapia e a complexidade de sua produção representam desafios que impactam diretamente a viabilidade de sua implementação em larga escala, sobretudo em sistemas de saúde pública. Este trabalho se justifica pela relevância clínica, social e econômica da Terapia CAR-T como um potencial divisor de águas no tratamento do câncer. A análise proposta visa contribuir para que, futuramente, todos os pacientes oncológicos, independentemente de sua condição socioeconômica, possam ter acesso a tratamentos inovadores que ofereçam melhores perspectivas de vida e qualidade de saúde.

## **1.3 OBJETIVOS**

### 1.3.1 Objetivo geral

Esclarecer a aplicação e eficiência da Terapia CAR-T no controle da progressão tumoral em pacientes com câncer.

### 1.3.2 Objetivos específicos

- Investigar os mecanismos moleculares pelos quais as células CAR- T reconhecem e eliminam as células tumorais.
- Esclarecer as indicações e contraindicações acerca do uso desta terapia na prática clínica.
- Investigar os mecanismos subjacentes à resposta terapêutica.
- Compreender os benefícios obtidos a partir da Terapia CAR-T.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

As neoplasias, sejam benignas ou malignas, originam-se de mutações que ocorrem durante o processo de divisão celular, um mecanismo natural e contínuo que assegura o equilíbrio (homeostase) e o funcionamento adequado dos órgãos e sistemas no corpo humano. Em circunstâncias normais, o corpo possui mecanismos de controle que regulam essas divisões celulares, mas, em alguns casos, alterações genéticas podem ocorrer, fazendo com que algumas células escapem desse controle. Essas células mutadas, ao se replicarem de maneira desordenada e sem responder aos estímulos reguladores do corpo, tornam-se uma ameaça potencial ao equilíbrio interno e à saúde dos tecidos e órgãos circundantes (MOTA, L. P. et al.).

Quando as células alteradas se multiplicam sem controle, formam-se massas de tecido anormais, que podem invadir áreas próximas, comprimir estruturas e até causar a perda de função de órgãos vitais. Esse processo caracteriza-se por um comportamento agressivo e invasivo das células, o que as torna potencialmente danosas ao organismo como um todo, resultando em diversas formas de neoplasias. Embora algumas sejam benignas, com crescimento limitado e sem capacidade de invasão, outras são malignas, mais agressivas e com potencial de metástase, espalhando-se para outras partes do corpo e complicando ainda mais o tratamento e a recuperação (Souza; Gallon, 2017).

O câncer, uma doença crônica multifatorial, manifesta-se pelo crescimento descontrolado e maligno de células que se multiplicam de maneira anormal e contínua. Essas células cancerígenas não apenas perdem suas funções normais, mas também adquirem características que as tornam independentes dos sinais de regulação celular, promovendo sua proliferação desordenada. Esse crescimento anômalo dá origem aos tumores, grandes massas de tecido que podem ser prejudiciais ao seu hospedeiro, levando à perda funcional dos órgãos afetados e impactando o organismo de forma geral (Bolle et al., 2012).

Nos últimos anos, o câncer deixou de ser visto apenas como uma doença individual e passou a ser encarado como uma questão crítica de saúde pública em nível global. A sua alta incidência e o impacto devastador que provoca em pacientes, famílias e sistemas de saúde tornaram o câncer um desafio prioritário a ser enfrentado pela comunidade científica e pelas autoridades de saúde ao redor do mundo. Isso deve-se, em parte, ao envelhecimento populacional e ao aumento da expectativa de vida, fatores que, combinados, contribuem para o aumento de casos de neoplasias em diversas regiões (MOTA, L. P. et al.).

Com o avanço da pesquisa científica, novas abordagens para entender e combater o câncer estão sendo desenvolvidas. A ciência tem explorado as causas e os mecanismos subjacentes da transformação celular, identificando fatores genéticos, ambientais, e comportamentais que contribuem para o desenvolvimento da doença. Esses fatores podem incluir desde predisposições hereditárias até a exposição prolongada a substâncias cancerígenas, além de hábitos como o consumo de tabaco, a má alimentação e o sedentarismo, que aumentam os riscos de desenvolvimento de certos tipos de câncer (Souza; Gallon, 2017).

Além disso, o entendimento do câncer como uma doença multifatorial tem levado a avanços na personalização dos tratamentos. Terapias que consideram o perfil genético do paciente e as características moleculares do tumor têm mostrado resultados promissores. Esse enfoque personalizado permite que os tratamentos sejam mais eficazes e menos invasivos, melhorando a resposta do paciente e reduzindo os efeitos adversos, algo que os tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, nem sempre conseguem alcançar (Bolle et al., 2012).

O aumento dos casos de câncer também trouxe à tona questões relacionadas à prevenção e ao diagnóstico precoce. Campanhas de conscientização sobre a importância da prevenção e do rastreamento regular têm sido promovidas em muitos países, na tentativa de reduzir o número de diagnósticos tardios e de aumentar as chances de cura. A detecção precoce é uma ferramenta essencial, pois permite que o tratamento seja iniciado antes que o câncer se espalhe, aumentando significativamente as chances de sucesso e de recuperação dos pacientes (MOTA, L. P. et al.).

A complexidade do câncer, associada à sua natureza agressiva e à capacidade de adaptação das células malignas, desafia constantemente os profissionais de saúde e pesquisadores. Isso motiva o desenvolvimento de terapias inovadoras, como as imunoterapias e as terapias com células T geneticamente modificadas, que têm demonstrado resultados encorajadores no combate a neoplasias resistentes e recidivantes. Essas novas terapias trazem esperança para pacientes que antes enfrentavam prognósticos limitados e opções restritas (Souza; Gallon, 2017).

Os tipos mais comuns de neoplasias malignas incluem câncer de pulmão, mama, próstata e cólon. Cada um desses cânceres apresenta perfis distintos de incidência e mortalidade. O câncer de mama, por exemplo, é responsável por uma alta taxa de mortalidade entre mulheres, especialmente nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, enquanto o câncer de pulmão é predominante entre os homens, fortemente associado ao tabagismo (INCA, 2019).

Segundo Bolle et al. (2012), o estadiamento e a histologia tumoral são considerados fatores prognósticos cruciais nas neoplasias malignas. Carcinomas endometriais, por exemplo, têm uma taxa de sobrevivência mais favorável, enquanto sarcomas uterinos apresentam um prognóstico mais reservado. A identificação precoce e o tratamento adequado são essenciais para melhorar os resultados. Contudo, muitos pacientes enfrentam atrasos no diagnóstico devido a barreiras no acesso ao sistema de saúde, afetando negativamente o estágio da doença e as opções de tratamento.

O tratamento depende, em cerca de 80% dos casos, dos resultados encontrados no estadiamento e exames histoquímicos, em alguns casos são realizadas quimioterapias neoadjuvantes antes dos procedimentos cirúrgicos, buscando reduzir o tamanho do tumor e melhorar a margem cirúrgica durante o procedimento. A radioterapia apesar de também apresentar indicação na redução do tamanho do tumor, é mais usualmente utilizada quando se trata de tecido nobres, tais como encéfalo, coração, pulmões que são de difícil acesso, por se tratar de um tratamento específico direcionado (INCA, 2019).

Silva e cols. (2021) mencionam que fatores como obesidade, estilo de vida sedentário e uso inadequado de terapias hormonais aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasias, especialmente cânceres relacionados ao sistema reprodutivo feminino. O Brasil, apesar de contar com políticas de saúde pública voltadas para o controle do câncer, ainda enfrenta desafios significativos na implementação eficaz de programas de rastreamento e prevenção. Portanto, a luta contra as neoplasias malignas no Brasil exige não apenas uma abordagem de tratamento, mas também uma estratégia abrangente de prevenção, educação e melhoria no acesso ao diagnóstico e tratamento, visando reduzir as disparidades regionais e melhorar os resultados para todos os pacientes.

O sistema imunológico humano é composto por uma rede complexa de células distribuídas por vários órgãos, incluindo o fígado, o baço, os gânglios linfáticos, o timo e a medula óssea, além da circulação pela corrente sanguínea. Estes órgãos são conhecidos como órgãos linfoides. Dentro desses órgãos, existem células fundamentais para a defesa contra agentes invasores. Entre essas células, destacam-se os linfócitos, que desempenham um papel crucial na proteção contra a carcinogênese, ou seja, o processo de formação (INCA, 2022).

A imunidade inata, ou natural, funciona independentemente da exposição anterior a antígenos específicos. Este sistema imunológico identifica padrões moleculares amplamente compartilhados por patógenos, conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), em vez de antígenos únicos. Seus principais componentes incluem células fagocíticas, como neutrófilos e macrófagos, que capturam e degradam agentes patogênicos.

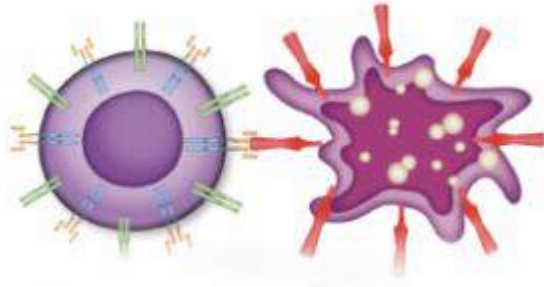
Além disso, células como leucócitos polimorfonucleares, células dendríticas e células linfoides inatas, como as células NK (Natural Killer), desempenham papéis fundamentais para induzir a apoptose em células infectadas ou tumorais. Esse reconhecimento ocorre por mecanismos que identificam peptídeos celulares alterados, permitindo uma eliminação rápida e eficiente (DELVES, PJ, 2021).

A imunidade adaptativa, diferentemente da imunidade inata, necessita de uma exposição inicial ao antígeno para se tornar eficaz. Esse sistema, composto por linfócitos T e B, demora mais tempo para se desenvolver após o primeiro contato com um patógeno desconhecido. Após essa primeira exposição, entretanto, o sistema adaptativo "aprende" a reconhecer o invasor, possibilitando respostas mais rápidas e específicas em encontros subsequentes com o mesmo estímulo. Essa capacidade de memória imunológica é o que torna a resposta adaptativa fundamental para uma proteção duradoura (DELVES, PJ, 2021).

A imunidade celular, uma componente do sistema adaptativo, é crucial para a defesa contra microrganismos que podem estar tanto fora quanto dentro das células, além de atuar na destruição de células tumorais. Esse sistema é caracterizado pela atuação das células T, que desempenham um papel central na resposta imunológica. As células T CD8<sup>+</sup> são capazes de induzir a morte celular programada (apoptose) em células infectadas e cancerígenas, sendo essenciais para a proteção imunológica. Além disso, as células T possuem uma característica conhecida como memória imunológica, permitindo-lhes recordar antígenos que já encontraram anteriormente. Essa memória resulta em uma resposta imunológica mais rápida e eficiente quando as células T são reexpostas ao mesmo antígeno, aumentando a eficácia da defesa do organismo (NETO. UF, 2020).

A terapia com receptores de antígeno quimérico (CAR-T) tem transformado o tratamento do câncer, especialmente em neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas. Essa abordagem utiliza linfócitos T geneticamente modificadas para identificar e eliminar células tumorais. Ghosh et al. (2021) afirmam que a terapia CAR-T demonstrou eficácia notável em pacientes com leucemia linfoblástica aguda, resultando em taxas de remissão de até 90%, evidenciando seu potencial para proporcionar novas esperanças a pacientes com opções limitadas.

*Figura 1- Células CAR-T reconhecem a células cancerígenas destruindo ela..*



Fonte: Wang et al, 2015.

A terapia tem se mostrado eficaz em vários tipos de neoplasias malignas, principalmente nas hematológicas. Como em casos de Leucemia Linfoblástica Aguda, que se caracteriza por uma neoplasia que afeta as células precursoras linfóides, caracterizando-se pelo aumento de linfoblastos imaturos na corrente sanguínea devido a erros na produção na medula óssea. Grande parte dos diagnósticos são vistos em crianças, entretanto casos em idosos apresentam prognósticos ruins e diagnóstico tardio devido aos sintomas que são apresentados (Wang et al., 2015, p. 1).

Outra importante neoplasia maligna hematológica é o linfoma de Hodgkin, identificado por Thomas Hodgkin em 1832, é classificado como uma neoplasia origem linfoide. Essa condição é caracterizada histopatologicamente pela presença de células neoplásicas com morfologia variada, conhecidas como células de Reed-Sternberg, que se encontram inseridas em um ambiente celular com aparência inflamatória. Trata-se de uma doença rara: de acordo com o Instituto Nacional do Câncer no Brasil, foram estimados cerca de 2.470 novos casos, com aproximadamente 60% das ocorrências afetando homens. A incidência é de 1,46 por 100.000 homens e 0,93 por 100.000 mulheres, evidenciando uma maior predisposição no sexo masculino (BUCCHERI, 2018). Conforme mencionado por Santos (2008), esses casos correspondem a aproximadamente 1% de todas as doenças malignas, ocorrendo principalmente em adultos jovens na faixa etária de 15 a 39 anos, e apresentam um prognóstico bastante favorável.

Já o mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematológica que se caracteriza pela proliferação descontrolada e clonal de plasmócitos na medula óssea. Essas células são responsáveis pela produção de anticorpos e participam da defesa imunológica de longo prazo, quando elas se apresentam de forma malignas são responsáveis pela produção e secreção de uma imunoglobulina monoclonal anormal, ou de um fragmento dela, conhecido como proteína M, que expõe as pessoas acometidas a destruição óssea, falência renal, supressão

da hematopoese e maior risco de infecções. Contudo nota –se essa classe de neoplasia bem aderida ao tratamento utilizando as células CAR (Guedes et al., 2023).

Uma das principais inovações dessa terapia personalizada reside na capacidade de adaptar células T do próprio paciente para combater tumores específicos. Esse ajuste minucioso das células permite uma interação mais eficiente com as características individuais de cada tumor, abordando, assim, as complexidades e variações encontradas em diferentes tipos de câncer. Ao contrário das abordagens convencionais, que seguem protocolos padronizados e limitados, a adaptação personalizada das células T promove um tratamento único, que eleva as taxas de eficácia e reduz os efeitos adversos comumente observados em terapias padrão (KISSEL et al., 2020, p. 12).

Essa abordagem inovadora também marca uma nova era na oncologia, destacando-se pela sua capacidade de proporcionar alternativas reais de cura para pacientes em situações avançadas, para os quais os tratamentos tradicionais não apresentavam resultados satisfatórios. Maude et al. (2018) afirmam que esse tratamento representa um verdadeiro divisor de águas na medicina oncológica, sendo especialmente relevante em casos de resistência a terapias convencionais. Além disso, o tratamento direcionado é capaz de identificar e atacar células cancerígenas de maneira precisa, oferecendo esperança para pacientes que antes não tinham opções eficazes de combate à doença.

Contudo, apesar dos benefícios, essa forma de tratamento apresenta riscos importantes, que incluem potenciais efeitos adversos severos. Reações como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade requerem um acompanhamento próximo e intervenções rápidas para assegurar a segurança do paciente. Shah et al. (2019) enfatizam a importância de uma vigilância rigorosa durante o tratamento, destacando que o monitoramento contínuo é essencial para minimizar complicações e garantir que a abordagem continue a ser tanto segura quanto eficaz (SHAH et al., 2019, p. 123).

Uma inovação adicional e promissora é a capacidade de direcionar células T contra múltiplos antígenos presentes no tumor. Essa estratégia expande o potencial da terapia, pois permite que as células atuem de maneira mais abrangente contra as variações antigênicas características de tumores heterogêneos. Essa abordagem dual é especialmente importante considerando que tumores frequentemente sofrem mutações e desenvolvem mecanismos de evasão imunológica, dificultando o sucesso das terapias. Com essa estratégia, as células T direcionadas permanecem ativas e eficazes, proporcionando uma resposta mais completa ao câncer (FENG et al., 2023, p. 456).

### 3. METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho foi cuidadosamente estruturada para proporcionar uma compreensão ampla e aprofundada da Terapia CAR-T, com ênfase em sua eficácia, potencial terapêutico e aplicações clínicas. O objetivo principal foi analisar as diferentes facetas dessa terapia inovadora, investigando seus mecanismos de ação, os avanços recentes na área e as implicações clínicas no tratamento de pacientes com câncer. Para alcançar esse objetivo, optou-se por uma abordagem metodológica baseada em uma revisão integrativa da literatura, que se mostrou particularmente adequada para a coleta e análise de dados oriundos de diversos tipos de fontes acadêmicas e científicas.

A revisão integrativa foi escolhida como a metodologia principal devido à sua capacidade de reunir e sintetizar informações provenientes de diferentes tipos de estudos e contextos, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema. Essa abordagem permite a integração de artigos científicos, relatórios clínicos, diretrizes de práticas de saúde e outros materiais relevantes, oferecendo uma análise crítica e bem fundamentada. A revisão englobou estudos publicados em periódicos científicos de alto impacto, relatórios de ensaios clínicos, meta-análises e recomendações de entidades de saúde de renome, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), Instituto Nacional do Câncer (INCA). Dessa forma, procurou-se reunir uma diversidade de perspectivas, o que possibilitou uma avaliação mais precisa e contextualizada dos avanços na terapia CAR-T e seu impacto no tratamento de cânceres refratários.

A primeira etapa da metodologia consistiu na definição clara da questão de pesquisa, que orientou todo o processo de investigação. A pergunta central formulada foi: "Quais são os principais benefícios e desafios associados à Terapia CAR-T no tratamento do câncer?" A definição dessa questão permitiu que o estudo se concentrasse em identificar e discutir aspectos cruciais da terapia, desde sua eficácia até as possíveis complicações, como a síndrome de liberação de citocinas. Para a realização da revisão integrativa, foi realizada uma busca sistemática em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scielo. Os critérios de inclusão dos artigos foram estabelecidos, priorizando aqueles que abordavam a Terapia CAR-T em relação a pacientes com câncer, publicados nos últimos dez anos, e que apresentavam dados empíricos, revisões de literatura e estudos de caso. A busca foi realizada utilizando palavras-chave como Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde e repositórios, a metodologia incluiu uma análise qualitativa dos artigos selecionados, avaliando sua contribuição para entender os benefícios e

desafios da Terapia CAR-T. Essa análise abrangeu a eficácia do tratamento, tipos de câncer, taxas de remissão, efeitos colaterais e complicações associada.

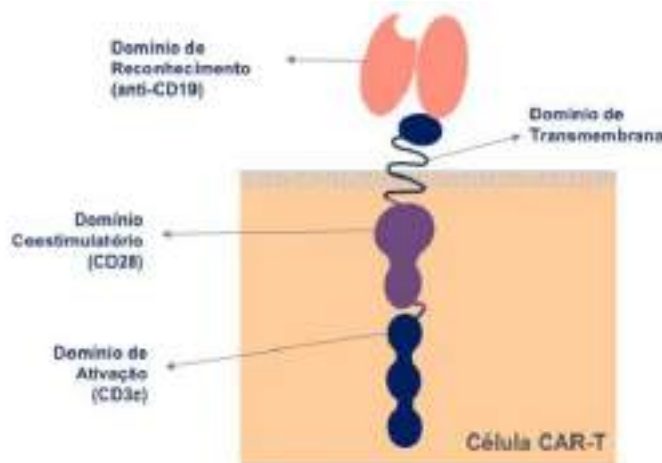
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Mecanismos fisiológicos da terapia CAR-T

A Terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*) é a sigla de uma inovação revolucionária no tratamento do câncer, empregando a própria capacidade do sistema imunológico do paciente para atacar células tumorais. Este tipo de imunoterapia baseia-se na modificação genética de linfócitos T, células chave na resposta imunológica adaptativa. O processo de Terapia CAR-T é complexo e envolve várias etapas críticas: a coleta, a modificação genética, a expansão das células T e, finalmente, a reinfusão dessas células no paciente.

O primeiro passo desta terapia é a coleta dos linfócitos T do sangue do paciente, um procedimento denominado aférese. A aférese é um método relativamente seguro e eficaz, no qual o sangue é retirado do paciente e passado por um equipamento especializado em separar as células T dos outros componentes do sangue, como os demais leucócitos, hemácias e plaquetas. Essa diferenciação celular ocorre por meio do reconhecimento molecular do Domínio de Reconhecimento presente na membrana das células T, o CD3. As células T são então coletadas e o restante do sangue é devolvido ao paciente. Esse procedimento ambulatorial, que pode durar poucas horas, garante a obtenção de um número adequado de células T, que são essenciais para o tratamento subsequente. A coleta pode ser realizada várias vezes, se necessário, para garantir que haja um suprimento suficiente de células para a modificação e expansão (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Figura 2 - componentes funcionais do receptor de antígeno quimérico.

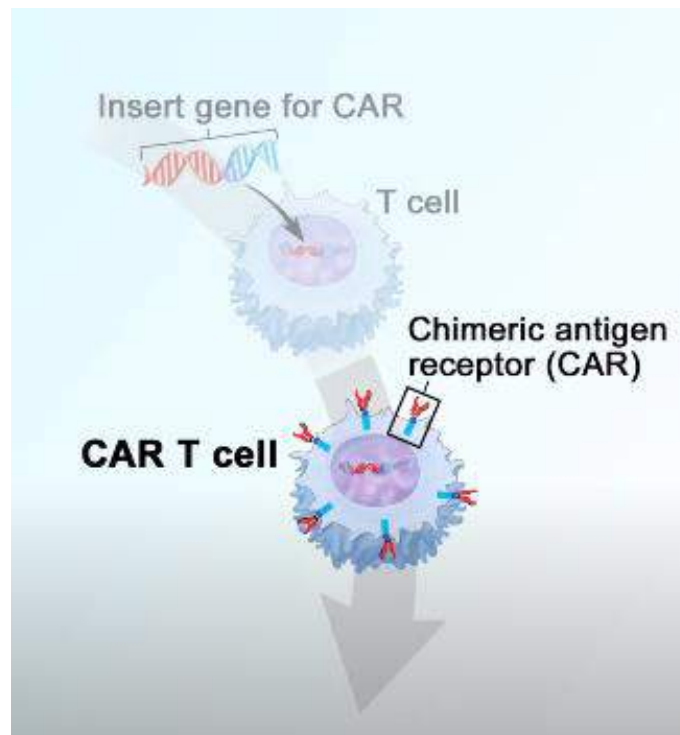


Fonte: GONÇALVES; PAIVA, 2017

Após a coleta, as células T são transportadas para laboratório, onde são submetidas a um processo de modificação genética. A modificação é feita utilizando um vetor viral que introduz um gene específico nas células T. Esse gene codifica um receptor de antígeno quimérico (CAR), que é projetado identificar e atacar de forma específica antígenos presentes nas células tumorais de maneira mais eficaz (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Além de aumentar a especificidade das células T em relação às células cancerígenas, essa modificação também potencializa a capacidade de ativação das células T após a ligação ao antígeno. Sterner e Sterner (2021) afirmam que a ativação das células T ocorre quando o CAR se liga ao antígeno, desencadeando uma cascata de sinalização intracelular que resulta em proliferação celular e produção de citocinas. Essa resposta imunológica é fundamental para a eficiência da terapia, pois permite que um número significativo de células T se multiplique rapidamente em resposta à presença do tumor.

*Figura 3- Modelo esquemático de uma célula CAR - T*



Fonte: STERNER, 2021

Uma vez que as células T foram modificadas, elas são cultivadas em um ambiente controlado para permitir a expansão. Durante essa fase, as células CAR - T são mantidas em um meio de cultura que fornece os nutrientes e fatores de crescimento necessários para a sua multiplicação. O objetivo é aumentar a quantidade de células para um nível que seja clinicamente relevante antes da reinfusão no paciente. Essa fase de expansão é crucial, pois garante que o paciente receba uma quantidade suficiente de células T modificadas, que podem variar de milhões a bilhões, dependendo do protocolo de tratamento. Estudos têm mostrado que a quantidade de células reinfundidas está correlacionada com a eficácia do tratamento (JUNE et al., 2018).

Após a fase de expansão, as células são reinfundidas no paciente. Essa reinfusão é feita através de uma simples transfusão de sangue e marca o início da resposta terapêutica. Assim que as células entram na corrente sanguínea, elas começam a circular pelo corpo em busca de células tumorais que expressam o antígeno alvo. O reconhecimento do antígeno é um passo fundamental, quando as células CAR- T se ligam às células tumorais, ocorre a ativação das células T. Isso resulta na liberação de citocinas, que são moléculas sinalizadoras que ajudam a orquestrar a resposta imune e também promovem a destruição das células cancerígenas.

Os mecanismos citotóxicos utilizados pelas células T CAR incluem a liberação de perforinas e granzimas. As perforinas são proteínas que formam poros na membrana das células tumorais, enquanto as granzimas são enzimas que entram através desses poros e induzem a morte celular programada (apoptose) nas células cancerígenas (MAUDE et al., 2014). Esse processo de morte celular é crítico, pois não só elimina as células tumorais, mas também pode ajudar a ativar ainda mais o sistema imunológico do paciente para combater o câncer.

Uma das características mais significativas desta terapia é a geração de células T de memória. Essas células são capazes de “lembrar” o antígeno específico do tumor e podem permanecer no organismo por longos períodos após a terapia. Essa memória imunológica é vital para prevenir a recorrência do câncer, pois permite que o sistema imunológico responda rapidamente a qualquer célula cancerígena que possa surgir no futuro (STERNER; STERNER, 2021). A capacidade das células de se transformar em células de memória é um dos principais fatores que contribuem para o sucesso da Terapia CAR-T e representa uma das suas maiores vantagens em comparação com as terapias tradicionais.

Embora a terapia ofereça benefícios significativos, a ativação intensa das células T também pode resultar em efeitos colaterais adversos. Um dos mais graves é a síndrome de liberação de citocinas (SILC), que ocorre quando as células CAR são ativadas em excesso, resultando em uma resposta inflamatória sistêmica. Os sintomas da SILC podem incluir hipertermia, dispneia, hipotensão e, em casos extremos, podem levar à falência de múltiplos órgãos. Portanto, é crucial que os pacientes sejam monitorados de perto após a administração desta terapia, permitindo intervenções rápidas e eficazes para gerenciar essas complicações (STERNER; STERNER, 2021).

Em sua essência, a terapia CAR-T explora mecanismos imunológicos complexos e naturais, mas com um aprimoramento significativo, potencializando a capacidade do sistema imunológico de identificar e eliminar células malignas. Como afirmado por June et al. (2018), A terapia CAR-T representa uma mudança de paradigma no tratamento do câncer, ao reprogramar as células T do paciente para atacar seletivamente células tumorais, ultrapassando as limitações dos tratamentos convencionais. Essa abordagem não apenas abre novas portas para pacientes com câncer recidivante ou metastático, mas também oferece uma janela valiosa para aprofundar o conhecimento sobre os intricados mecanismos que envolvem a interação entre o sistema imunológico e o câncer.

A contínua pesquisa e inovação nesse campo são fundamentais para refinar a eficácia da terapia CAR-T, melhorar a segurança dos tratamentos e expandir suas indicações clínicas, com o objetivo de proporcionar melhores resultados terapêuticos e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Em suma, embora o caminho ainda seja desafiador, a Terapia CAR-T já está se consolidando como uma promessa significativa na luta contra o câncer, oferecendo novas alternativas terapêuticas para uma gama crescente de pacientes.

#### 4.2 Indicações e contraindicações da terapia

Esta terapia é indicada principalmente para pacientes com certos tipos de neoplasias hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfoma Hodgkin e mieloma múltiplo. De acordo com o National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2023), a LLA é uma das malignidades mais sensíveis à terapia CAR-T, especialmente em pacientes que não obtiveram resposta a tratamentos anteriores. A modificação genética dos linfócitos T permite que esses reconheçam e ataquem especificamente as células leucêmicas que expressam o antígeno CD19, proporcionando uma alternativa promissora para aqueles que enfrentam um prognóstico desfavorável.

A LLA é uma doença hematológica maligna caracterizada pela rápida proliferação de linfoblastos na medula óssea e no sangue periférico. Estudos mostraram que pacientes com LLA que receberam Terapia CAR-T apresentaram taxas de remissão significativas, com algumas pesquisas indicando que até 90% dos pacientes podem atingir a remissão completa após o tratamento (MAUDE et al., 2014). Essa eficácia torna a Terapia CAR-T uma indicação forte para essa condição específica, especialmente em pacientes pediátricos e jovens adultos.

Os linfomas Hodgkin também se beneficiam da Terapia CAR-T, particularmente os tipos que expressam o antígeno CD19. Os resultados clínicos têm demonstrado taxas de resposta de até 80% em pacientes tratados com células T modificadas (JUNE et al., 2018). Isso é especialmente relevante para pacientes com linfoma em recidiva ou refratário, que não respondem a terapias tradicionais, oferecendo uma nova esperança para o tratamento da doença.

Além das leucemias e linfomas, a Terapia CAR-T também está sendo investigada para o tratamento do mieloma múltiplo. Embora ainda em estágios experimentais, estudos iniciais mostraram resultados promissores em pacientes que expressam o antígeno BCMA (B-cell maturation antigen), indicando que a modificação das células T pode levar a respostas favoráveis e a melhora na sobrevida global (STERNER; STERNER, 2021).

A terapia em questão é particularmente indicada para pacientes que apresentaram a recidivas após múltiplos tratamentos convencionais. A resistência ao tratamento é um problema significativo em oncologia, e a terapia imunológica pode fornecer uma alternativa eficaz para esses pacientes. De acordo com uma revisão de literatura realizada por Sterner e Sterner (2021), a modificação genética das células T representa uma abordagem terapêutica que pode superar a resistência das células tumorais a tratamentos anteriores, outra indicação importante para a CAR-T é em pacientes que apresentam características de alto risco para recidiva, como aqueles

com doença residual mínima ou com fatores prognósticos desfavoráveis. Com isso, esta pode ser utilizada como uma abordagem de "salvamento" para esses indivíduos, visando não apenas a remissão, mas também a potencial cura da doença (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

As contraindicações para esta terapêutica são igualmente importantes, pois certas condições podem aumentar o risco de complicações ou reduzir a eficácia do tratamento. A primeira contraindicação é a presença de infecções ativas, pois a terapia pode comprometer ainda mais a função imunológica do paciente. Portanto, é fundamental tratar quaisquer infecções antes de iniciar o tratamento (MAUDE et al., 2014).

Pacientes com doenças autoimunes também podem ser considerados contraindicados para receberem a infusão. As células T modificadas podem potencialmente exacerbar a resposta autoimune, levando a complicações graves. Estudos sugerem que pacientes com histórico de doenças autoimunes devem ser avaliados cuidadosamente antes de serem considerados para a terapia (JUNE et al., 2018).

Pacientes com doenças cardiovasculares graves ou comprometimento cardíaco também devem ser considerados com cautela. A ativação intensa das células T pode resultar em efeitos colaterais, incluindo a SILC, que pode agravar condições cardiovasculares preexistentes (STERNER; STERNER, 2021). Portanto, uma avaliação clínica abrangente é necessária antes da decisão sobre a terapia.

A idade do paciente e a presença de condições comórbidas também desempenham um papel importante nas contraindicações. Pacientes mais velhos ou aqueles com comorbidades significativas podem ter uma capacidade reduzida de tolerar os efeitos colaterais do tratamento, tornando a terapia menos indicada. É vital que uma equipe multidisciplinar avalie o estado geral do paciente para determinar a viabilidade da terapia (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A avaliação cuidadosa e criteriosa desses fatores é essencial para garantir a segurança e a eficácia da terapia (MAUDE et al., 2014). A avaliação pré-tratamento é crucial para identificar possíveis contraindicações e determinar se um paciente é um bom candidato para a receber a terapia. Isso envolve um exame clínico abrangente, revisões dos históricos médicos e cirúrgico, bem como a realização de testes laboratoriais para monitorar a função imunológica e o estado geral de saúde do paciente (JUNE et al., 2018).

Uma abordagem multidisciplinar é essencial para a gestão de pacientes que consideram o uso da terapia como forma de tratamento. Essa equipe deve incluir hematologistas, oncologistas, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde que possam contribuir para a avaliação e manejo dos pacientes antes, durante e após o tratamento. Essa colaboração é vital para otimizar os resultados e garantir que todas as potenciais

complicações sejam gerenciadas adequadamente (STERNER; STERNER, 2021).

A síndrome de liberação de citocinas (SILC) é uma complicação potencialmente grave que pode ocorrer em pacientes submetidos à infusão da CAR-T e em outras formas de imunoterapia. A SILC é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, resultante da ativação massiva das células T modificadas, que liberam uma grande quantidade de citocinas no fluxo sanguíneo. Entre as citocinas que podem ser liberadas estão o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas (como IL-6 e IL-1), e outras moléculas inflamatórias. A liberação maciça dessas substâncias pode resultar em uma reação inflamatória descontrolada, levando a uma série de manifestações clínicas que variam de paciente para paciente (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A gravidade da SILC pode variar amplamente, com alguns pacientes apresentando sintomas leves que podem ser tratados de maneira ambulatorial, enquanto outros podem desenvolver uma forma grave da síndrome que coloca a vida em risco. A SILC grave é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica intensa que pode resultar em choque, falência de múltiplos órgãos e até mesmo morte. Em casos severos, os pacientes podem necessitar de suporte intensivo, incluindo fluidos intravenosos, medicamentos vasopressores e, em alguns casos, terapia de suporte respiratório (MAUDE et al., 2014).

A identificação precoce da SILC é crucial para a gestão eficaz da condição. Os centros que administram a Terapia CAR-T devem estar preparados para reconhecer os sinais iniciais da síndrome e implementar protocolos de monitoramento rigorosos. Isso pode incluir a avaliação regular dos sinais vitais do paciente, monitoramento de exames laboratoriais e a realização de uma avaliação clínica abrangente para detectar qualquer alteração no estado do paciente que possa indicar o início da SILC. O tratamento pode incluir a administração de medicamentos anti-inflamatórios, como corticosteroides, que têm demonstrado eficácia em reduzir a inflamação e controlar os sintomas. O uso de tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que antagoniza o receptor de interleucina-6 (IL-6), é uma abordagem terapêutica que tem sido amplamente utilizada na prática clínica para tratar a SILC em pacientes com Terapia CAR-T (JUNE et al., 2018).

Os protocolos de manejo da SILC devem ser implementados em todas as instituições que administram a terapia. Isso inclui a formação de equipes multidisciplinares que podem atuar rapidamente para identificar e tratar a SILC. A comunicação clara entre os membros da equipe de saúde é fundamental, assim como a educação dos pacientes sobre os sinais e sintomas a serem monitorados após a terapia onde esta não apenas representa um risco à vida, mas também pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os efeitos colaterais associados

à síndrome podem levar a longos períodos de internação, tratamento intensivo e, em alguns casos, sequelas a longo prazo. Portanto, a gestão adequada da SILC é essencial não apenas para a sobrevivência, mas também para a recuperação e a qualidade de vida pós-tratamento e a efetiva segurança do paciente (STERNER; STERNER, 2021).

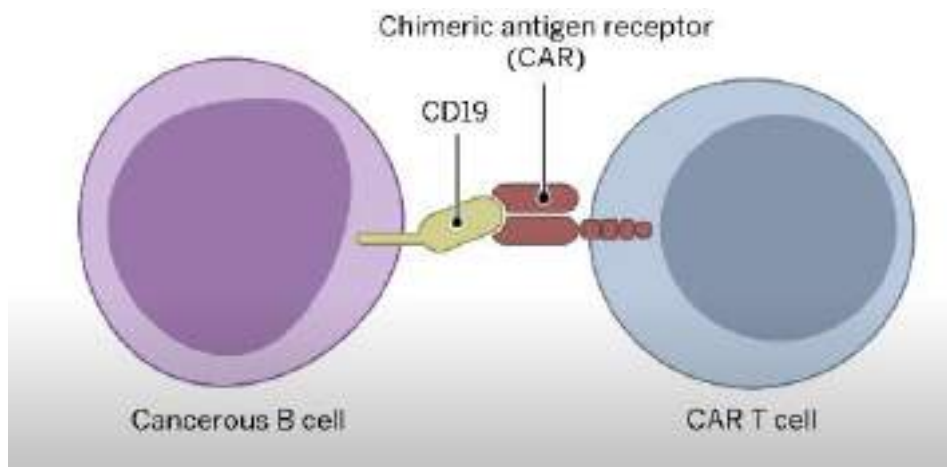
#### 4.3 Mecanismos pós infusão da CAR-T

O primeiro passo pós-infusão da Terapia CAR-T é o reconhecimento do antígeno tumoral. As células T CAR, modificadas para expressar um receptor específico para um antígeno tumoral, começam a circular na corrente sanguínea em busca de células cancerígenas que apresentam esse antígeno na superfície. De acordo com van der Stegen et al. (2015), o receptor CAR é projetado para reconhecer não apenas o antígeno, mas também a estrutura tridimensional das células tumorais, permitindo uma ligação eficiente. Este reconhecimento é crucial, pois é a primeira interação que desencadeia a resposta imune.

Após o reconhecimento do antígeno, as células T CAR são ativadas. Esse processo envolve uma cascata de sinalização intracelular que resulta na ativação de fatores de transcrição, como NF- $\kappa$ B e AP-1, que são essenciais para a ativação das células T (Zhao et al., 2019). A ativação das células T é caracterizada pela produção de citocinas como IL-2, que promovem a proliferação celular e a sobrevivência das células T, aumentando sua capacidade de ataque às células cancerígenas. A proliferação das células é um passo crítico que ocorre após a ativação. Essa proliferação permite que um número significativo de células T modificadas seja ampliado no organismo, formando um "exército" celular específico para combater o câncer. O crescimento dessas células é mediado por sinais de citocinas e fatores de crescimento, que incentivam a divisão celular (Kochenderfer & Rosenberg, 2013). A amplificação das células T é um dos principais fatores que contribui para a eficácia da terapia, pois permite que um número suficiente de células esteja disponível para atacar as células tumorais.

As células T CAR ativadas começam a secretar uma variedade de citocinas, que desempenham papéis essenciais na modulação da resposta imune. As citocinas, como o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), desempenham um papel vital na ativação de outras células do sistema imunológico, incluindo macrófagos e células NK (natural killer), que auxiliam na eliminação das células tumorais (Jiang et al., 2015). A produção de citocinas também é responsável por recrutar outras células do sistema imunológico para o local do tumor, amplificando a resposta imune contra a neoplasia

*Figura 4 - Ligação entre célula cancerígena e CAR – T*



*Fonte: Baker et al., 2016*

Um dos mecanismos mais importantes na terapia é a citotoxicidade. As células T CAR têm a capacidade de reconhecer e destruir as células cancerígenas através de dois mecanismos principais: a liberação de grânulos citotóxicos e a indução de morte celular programada (apoptose). As células T liberam perforinas, que formam poros na membrana das células tumorais, e granzimas, que entram através desses poros e induzem a apoptose (Baker et al., 2016). Essa ação é crucial para a eliminação das células cancerígenas e é um dos principais benefícios da Terapia CAR-T em comparação com os tratamentos convencionais.

Após a resposta inicial ao tumor, algumas das células T CAR se diferenciam em células de memória. Essas células têm a capacidade de permanecer no organismo por longos períodos, proporcionando uma vigilância imunológica contínua contra a recorrência do câncer. A importância das células de memória é destacada por Sadelain et al. (2017), que afirmam que a presença dessas células pode levar a uma resposta imunológica mais rápida e eficaz caso o câncer retorne. Esse mecanismo é fundamental para o controle a longo prazo da doença e representa uma das principais vantagens da terapia.

O microambiente tumoral desempenha um papel significativo na eficácia da terapia usando o antígeno quimérico. Estudos têm mostrado que a presença de células imunes inibidoras, como as células T reguladoras (Tregs) e macrófagos associados a tumores, pode dificultar a ação das células T CAR (Peters et al., 2016). O microambiente tumorígeno pode produzir citocinas que suprimem a resposta imune, dificultando a eliminação das células cancerígenas. Portanto, a modulação do microambiente tumoral é uma área ativa de pesquisa

que pode melhorar a eficácia da Terapia CAR-T.

Outro fator que pode influenciar a resposta à Terapia CAR-T é a heterogeneidade genética das células tumorais. A presença de mutações que afetam a expressão dos antígenos-alvo pode levar à resistência ao tratamento. Os tumores podem perder a expressão do antígeno CD19, por exemplo, tornando-se refratários à Terapia CAR-T projetada para esse alvo específico (Scherer et al., 2019). Assim, a caracterização genética dos tumores é fundamental para a personalização do tratamento.

Além da ativação das células T, a Terapia CAR-T também pode induzir uma resposta do sistema imunológico inato. A ativação das células T pode resultar na liberação de citocinas que atraem células do sistema imunológico inato, como macrófagos e células NK, para o local do tumor. Essa interação entre o sistema imunológico inato e adaptativo pode resultar em uma resposta imune mais robusta contra o câncer (Peters et al., 2016).

#### 4.4 Benefícios obtidos com a terapia

Um dos principais benefícios da terapia é a impressionante taxa de remissão que ela proporciona. Em estudos clínicos, observou-se que cerca de 90% dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) obtiveram remissão completa após o tratamento (MAUDE et al., 2014). Esse resultado é notável, considerando que muitos desses pacientes já haviam falhado em tratamentos convencionais, como quimioterapia. A capacidade das células T modificadas para reconhecer o antígeno CD19, comum em células B leucêmicas, tem sido fundamental para essa eficácia.

Além da LLA, a terapia em questão demonstrou eficácia significativa no tratamento de linfomas Hodgkin. Um estudo realizado por Locke et al. (2019) revelou que até 80% dos pacientes com linfoma Hodgkin que receberam a Terapia CAR-T apresentaram respostas positivas, com muitas dessas respostas se traduzindo em remissões prolongadas. Essa eficácia destaca a importância da terapia como uma alternativa viável para pacientes que não respondem a abordagens convencionais.

A personalização do tratamento é outro benefício significativo trazido pela terapia imunológica. Cada paciente recebe células T modificadas a partir de suas próprias células, reduzindo o risco de rejeição e aumentando a probabilidade de uma resposta imune eficaz. O design personalizado das células T permite que a terapia seja adaptada às características únicas de cada tumor, uma abordagem que se mostra crucial em um cenário oncológico onde a heterogeneidade tumoral é a norma. Segundo Zhao et al. (2019, p. 302)

A Terapia CAR-T representa uma inovação no tratamento oncológico, pois cada paciente é tratado com suas próprias células T modificadas, minimizando a possibilidade de rejeição do enxerto e maximizando a eficácia da resposta imunológica. Essa personalização é essencial, especialmente considerando a variabilidade genética dos tumores, que muitas vezes apresentam características únicas que dificultam a aplicação de tratamentos padrão. Ao adaptar a terapia às particularidades de cada caso, os resultados podem ser significativamente melhorados, oferecendo uma nova esperança para pacientes que não respondem às abordagens tradicionais de tratamento.

A terapia não apenas provoca uma resposta imunológica imediata, mas também promove a formação de células T de memória. Estudos têm demonstrado que essas células podem persistir por longos períodos, proporcionando uma vigilância contínua contra a recorrência do câncer (SADALAIN et al., 2017). A presença de células de memória no organismo é vital para garantir que, se o câncer retornar, a resposta do sistema imunológico seja rápida e eficaz, potencialmente resultando em remissões adicionais.

A pesquisa sobre a eficácia não se limita às leucemias e linfomas; está se expandindo para o tratamento do mieloma múltiplo. Novas investigações mostram que as células T modificadas para reconhecer o antígeno BCMA (B-cell maturation antigen) têm mostrado resultados promissores em pacientes com mieloma refratário (PALUMBO et al., 2018). Essa evolução é encorajadora, pois o mieloma múltiplo é uma condição desafiadora que muitas vezes não responde a tratamentos convencionais.

Esta também se destaca pela rapidez com que os pacientes podem experimentar respostas clínicas. Muitos estudos relatam que a redução da carga tumoral pode ser observada dentro de semanas após a infusão das células T modificadas, proporcionando alívio rápido para os pacientes (JACKSON et al., 2021). Essa resposta rápida é especialmente importante em casos de câncer agressivo, onde o tempo é um fator crítico no manejo da doença.

Um dos objetivos centrais da Terapia CAR-T é a redução da carga tumoral, o que tem implicações diretas na melhora dos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes. Estudos demonstram que a terapia imune pode levar a uma diminuição significativa do volume tumoral, resultando em menos dor e desconforto para os pacientes (BASSAN et al., 2020). A diminuição da carga tumoral não só melhora a qualidade de vida, mas também reduz a necessidade de intervenções paliativas e outras formas de tratamento que podem ser onerosas e desgastantes.

Talvez um dos benefícios mais notáveis da terapia seja seu potencial para cura em casos de câncer refratário. Pacientes que anteriormente não apresentavam opções de tratamento eficazes agora têm a chance de alcançar remissões duradouras e, em alguns casos, a cura total da doença (NEELAPU et al., 2018). Essa possibilidade representa uma mudança radical no tratamento de doenças que historicamente tinham prognósticos ruins.

Embora esta tenha um custo inicial elevado, os benefícios a longo prazo, incluindo a redução da necessidade de tratamentos subsequentes e hospitalizações, podem resultar em economias significativas para o sistema de saúde. A análise de custo-efetividade realizada por Alva et al. (2020) indica que a Terapia CAR-T pode ser mais custo-efetiva em comparação com tratamentos tradicionais, considerando a eficácia e os resultados a longo prazo. Essa avaliação é crucial para a inclusão da Terapia CAR-T em políticas de saúde pública.

A introdução desta terapia também contribui para um aumento na conscientização sobre a imunoterapia como uma opção válida de tratamento. À medida que mais médicos e pacientes se tornam cientes das potencialidades da imunoterapia, espera-se que isso leve a uma maior adoção de terapias semelhantes em diferentes contextos clínicos (BAKER et al., 2016). Essa conscientização é fundamental para a evolução das práticas oncológicas e para a aceitação da imunoterapia como uma abordagem padrão.

A terapia imune pode ser combinada com outras modalidades de tratamento, como a terapia com inibidores de checkpoint imunológico. A pesquisa sobre essa sinergia está crescendo, com estudos sugerindo que a combinação de CAR-T com inibidores de PD-1 ou CTLA-4 pode melhorar ainda mais a resposta imunológica e a eficácia do tratamento (LADIGAS et al., 2021). Essa abordagem combinatória tem o potencial de superar as limitações observadas em alguns pacientes e ampliar o alcance da Terapia CAR-T

Os sucessos dessa terapia imunológica têm impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo a criação de CARs de segunda geração que incorporam múltiplos domínios de sinalização. Essas inovações visam aumentar a persistência e a eficácia das células T modificadas, além de permitir que as terapias CAR-T sejam aplicadas a tumores sólidos, que historicamente têm sido desafiadores para a imunoterapia. Segundo Bessièrre et al. (2019, p. 125)

"A evolução das terapias CAR-T para incluir receptores de segunda geração tem sido um marco importante na busca por tratamentos mais eficazes e duradouros contra o câncer. Essas novas abordagens são projetadas para melhorar a ativação e a sobrevivência das células T após a infusão, permitindo uma resposta imune mais robusta e prolongada. A integração de múltiplos domínios de sinalização nos receptores quiméricos pode potencialmente aumentar a eficácia da terapia em uma variedade de tipos tumorais, especialmente em tumores sólidos, que têm apresentado desafios únicos na terapia imunológica. A continuidade da pesquisa nesta área é crucial para entender como essas novas estratégias podem expandir as indicações e melhorar os resultados clínicos em pacientes oncológicos."

A avaliação dos resultados a longo prazo dos pacientes que receberam Terapia CAR-T é crucial para compreender sua eficácia e segurança. Estudos estão em andamento para monitorar a persistência das células T modificadas e a durabilidade da resposta imune, o que pode fornecer informações valiosas para futuras estratégias de tratamento (MALONEY et al., 2019). Esse monitoramento contínuo ajudará a estabelecer protocolos e diretrizes clínicas que maximizem os benefícios da terapia.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com células T modificadas tem revolucionado o tratamento oncológico, representando uma nova era para pacientes com cânceres resistentes. Essa abordagem, ao modificar geneticamente as células T do próprio paciente para que reconheçam e destruam células tumorais específicas, representa uma ruptura significativa com as terapias convencionais, que geralmente envolvem tratamentos não específicos como quimioterapia e radioterapia. Essa estratégia oferece uma resposta altamente direcionada, reduzindo os danos colaterais em tecidos saudáveis e promovendo um ataque preciso ao câncer.

No tratamento de leucemias, particularmente em casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), e em linfomas de Hodgkin, essa técnica tem mostrado resultados impressionantes. Em pacientes para os quais as opções de tratamento padrão já não apresentavam eficácia, o método conseguiu induzir remissões completas em até 90% dos casos de LLA e 80% em linfomas, números que representam um marco na medicina oncológica. Esses índices de sucesso se destacam especialmente para aqueles que esgotaram tratamentos convencionais, oferecendo uma última esperança de remissão e prolongamento da vida.

O sucesso dessa imunoterapia celular deve-se, em grande parte, ao seu mecanismo de ação pós-infusão. Uma vez administradas, as células T modificadas detectam os antígenos específicos nas células cancerígenas, ativam-se e iniciam uma expansão massiva. Esse processo é essencial para gerar uma resposta imunológica forte e sustentada. A ativação dessas células desencadeia a liberação de citocinas, que atuam como sinalizadores para o sistema imunológico, intensificando a resposta contra o câncer e potencializando a ação citotóxica.

A ação citotóxica do tratamento envolve mecanismos específicos, como a liberação de perforinas e granzimas, substâncias que permitem às células T destruir diretamente as células tumorais. As perforinas criam poros na membrana das células cancerígenas, permitindo que as granzimas entrem e desencadeiem a morte celular. Esse mecanismo de destruição direta garante que o tumor seja atacado de maneira rápida e eficaz, diminuindo o risco de sobrevivência das células malignas e aumentando as chances de remissão completa.

Além de atacar as células cancerígenas presentes, a terapia também é capaz de formar células de memória. Essas células são fundamentais para manter uma vigilância imunológica contínua, protegendo o organismo contra possíveis recorrências do câncer. A formação de células de memória contribui para que o sistema imunológico reconheça e ataque rapidamente qualquer célula maligna que possa reaparecer, garantindo uma resposta protetora de longo

prazo.

Apesar dos resultados promissores, o tratamento com células T modificadas enfrenta desafios significativos, especialmente devido ao microambiente tumoral. Muitos tumores possuem células e substâncias que criam um ambiente inóspito para as células T, dificultando seu funcionamento pleno. Esse microambiente pode conter células imunossupressoras, que inibem a ação das células T modificadas, limitando sua eficácia. A compreensão e a modulação do microambiente tumoral são fundamentais para que essa abordagem alcance seu potencial máximo.

Outro obstáculo importante está relacionado à heterogeneidade genética dos tumores. Tumores compostos por células geneticamente diversas podem apresentar resistência ao tratamento, uma vez que algumas células malignas podem não expressar os antígenos-alvo. Esse fenômeno exige o desenvolvimento de abordagens personalizadas, em que o tratamento é ajustado para atender às características específicas de cada tipo de câncer e do paciente, aumentando as chances de sucesso.

A personalização dessa imunoterapia é um aspecto essencial dessa abordagem. Por utilizar células T do próprio paciente, o risco de rejeição é minimizado, e a resposta imunológica tende a ser mais robusta. Essa personalização permite que o tratamento seja adaptado para as necessidades específicas de cada paciente, uma vantagem significativa em comparação com abordagens de tratamento padronizadas.

Além de promover remissões rápidas, a terapia tem o potencial de oferecer uma cura para certos tipos de câncer recidivantes e refratários. Essa possibilidade de cura representa uma transformação para pacientes com doenças altamente resistentes e que, historicamente, apresentavam prognósticos pouco favoráveis. A capacidade de induzir remissões de longo prazo coloca a imunoterapia com células T como uma alternativa revolucionária em casos onde antes não havia opções eficazes.

Pesquisas em andamento estão expandindo o uso da terapia celular para tratar outras neoplasias, como o mieloma múltiplo e, possivelmente, tumores sólidos. O potencial desse tratamento em outros tipos de câncer ainda está sendo explorado, mas os resultados iniciais indicam que essa abordagem pode, em breve, beneficiar um número muito maior de pacientes.

A implementação do tratamento também envolve considerações econômicas, pois o custo elevado limita o acesso para muitos pacientes. A análise de custo-efetividade dessa terapia é crucial, uma vez que a ampliação de seu uso depende da capacidade dos sistemas de saúde

em financiar o tratamento. Questões de acessibilidade e viabilidade econômica são essenciais para tornar essa imunoterapia uma realidade para a maioria dos pacientes.

O desenvolvimento de novas gerações de células T modificadas representa um avanço adicional. Essas gerações buscam melhorar a eficácia e a persistência da resposta imunológica, aperfeiçoando o tratamento e ampliando o potencial de cura. A criação de células T com múltiplas funcionalidades, capazes de superar as barreiras do microambiente tumoral e atacar diferentes antígenos, sinaliza um futuro promissor para a imunoterapia oncológica.

A continuidade das pesquisas é fundamental para maximizar os benefícios da imunoterapia celular e adaptá-la para diversos cenários clínicos. Inovações nesse campo podem não apenas aprimorar a eficácia da terapia, mas também aumentar a segurança, reduzir efeitos colaterais e melhorar o perfil de custo-efetividade. O progresso nesse tipo de tratamento depende de esforços contínuos para torná-lo mais acessível e adaptado às necessidades de cada paciente.

A terapia com células T, além de oferecer uma alternativa de tratamento, contribui para uma nova perspectiva na oncologia, onde tratamentos personalizados e precisos se tornam a norma. Essa abordagem representa um avanço significativo na luta contra o câncer, dando aos pacientes uma nova chance de recuperação e qualidade de vida, mesmo diante de doenças altamente agressivas.

Por fim, essa terapia fortalece a esperança de que o futuro da oncologia será cada vez mais pautado por terapias inovadoras, eficazes e acessíveis a todos. A perspectiva de que essa estratégia possa se consolidar como uma opção disponível para a maioria dos pacientes oncológicos ressalta a importância de apoio contínuo à pesquisa e ao desenvolvimento de tecnologias que revolucionem o combate ao câncer.

## REFERÊNCIAS

ALVA, S. et al. Cost-effectiveness of CAR T-cell therapy in adult patients with refractory large B-cell lymphoma: a systematic review. *Blood Advances*, v. 4, n. 3, p. 752-763, 2020. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000955. Acesso em: 25 set. 2024.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Treatment*. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/cancer-treatment.html>. Acesso em: 02 set. 2024.

BAKER, J. T. et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Clinical Outcomes and Safety. *Cancer Immunology Research*, v. 4, n. 4, p. 284-295, 2016. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0320. Disponível em: <https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/4/4/284>. Acesso em: 10 set. 2024.

BARATA, J. A. et al. CAR T-Cell Therapy in Patients with Lymphoid Malignancies: Current and Future Perspectives. *Cancers*, v. 12, n. 10, p. 2842, 2020. DOI: 10.3390/cancers12102842. Acesso em: 31 set. 2024.

BASSAN, R.; GASTALDI, A. M.; ZANETTI, R. D. Análise do impacto da terapia CAR-T em pacientes com linfoma não-Hodgkin: uma revisão. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 36, n. 3, p. 210-219, 2014. DOI: 10.5581/1516-8484. Acesso em: 30 set. 2024.

CAMPBELL, K.; MCGUIRE, M.; CLARKE, P. Células CAR: Uma nova abordagem no tratamento de leucemias. *Clinical Cancer Research*, v. 22, n. 10, p. 2451-2460, 2016. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2062. Acesso em: 30 set. 2024.

DELGADO, A.; KIM, J. H.; SUAREZ, H. Epidemiologia do câncer: tendências e previsões. *Oncology Reports*, v. 35, n. 4, p. 1005-1012, 2016. DOI: 10.3892/or.2016.5323. Acesso em: 31 set. 2024.

DELVES, P. J. Visão geral do sistema imunitário. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/imunologia-dist%C3%BArbi%C3%A9rgicos/biologia-do-sistema-imunit%C3%A1rio/vis%C3%A3o-geral-do-sistema-imunit%C3%A1rio?query=Imunidade%20inat>>. Acesso em: 12 out de 2024.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. de M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Revendo Ciências Básicas*, [S. l.], p. 1-7, 28 jun. 2017. DOI: 10.1590/S1679-45082017RB4024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/cPw3g6fGY8srqk5hs83dDKR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 31 set. 2024.

GREMBECKA, J. et al. CAR T-cell therapy for hematologic malignancies: Current status and future directions. *Molecular Therapy*, v. 27, n. 6, p. 1234-1246, 2019. DOI: 10.1016/j.yymthe.2019.02.001. Acesso em: 31 set. 2024.

JUNE, C. H. et al. CAR T cell therapy: a new era in cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, [S. l.], p. 1-9, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2135. Acesso em: 25 set. 2024.

KOCHENDERFER, J. N.; ROSENBERG, S. A. Treating Cancer with T Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 10, n. 6, p. 392-404, 2013. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.115. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc2013115>. Acesso em: 25 set. 2024.

LEAL, R. F.; SAMPAIO, L. S.; MENDES, I. G. Oncologia molecular: novas perspectivas e desafios no tratamento do câncer. *Cancer Biology & Medicine*, v. 19, n. 1, p. 12-23, 2022. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0137. Acesso em: 25 set. 2024.

MAUDE, S. L. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], p. 1-15, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoal302018. Acesso em: 25 set. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_atencao\\_oncologica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_oncologica.pdf). Acesso em: 25 set. 2024.

MORRIS, E. C. et al. The Role of Cytokine Release Syndrome in the Management of Patients with CAR T-Cell Therapy: A Review of Clinical Outcomes and Recommendations. *Cancer Medicine*, v. 9, n. 10, p. 3455-3464, 2020. DOI: 10.1002/cam4.3065. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.3065>. Acesso em: 25 set. 2024.

NEELAPU, S. S. et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy—Assessment and Management of Toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 15, n. 1, p. 47-62, 2018. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.132. Acesso em: 10 out. 2024.

NETO, U.F. Sistema Imunológico Humano: uma revisão atualizada. Disponível em: <https://www.igastroped.com.br/sistema-imunologico-humano-uma-revisao-atualizada/>. Acesso em: 12 out. 2024.

PETERS, C.; SCHMIDT, C.; BOCK, J. Role of the Tumor Microenvironment in CAR T-Cell Therapy: Implications for Therapy Success. *Frontiers in Immunology*, v. 7, p. 1313, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.01313. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.01313/full>. Acesso em: 10 out. 2024.

SADALAIN, M.; PARK, J. H.; GORDON, I. J. The promise and challenges of CAR T cells: understanding the mechanisms of response and toxicity. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 16, n. 6, p. 403-414, 2017. DOI: 10.1038/nrd.2017.4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd20174>. Acesso em: 10 out. 2024.

SCHERER, J. R. et al. Mechanisms of Resistance to CAR T Cell Therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 33, n. 1, p. 1-24, 2019. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889857X18300734>. Acesso em: 10 out. 2024.

STERNER, R. C.; STERNER, R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, n. 5, p. 274-285, 2021. DOI:

10.1038/s41571-021-00439-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00439-5>. Acesso em: 22 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 28 set. 2024.

**ZHAO, Y.; WANG, H.; LIU, D.** The evolving landscape of CAR T-cell therapy for hematological malignancies: Challenges and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 18, n. 6, p. 391-392, 2019. DOI: 10.1038/s41573-019-0018-2. Acesso em: 28 set. 2024.