

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

EQUIPE

EMANUEL FELIPE ROSENDO DE FARIAS,
FELIPE NEGRÃO DE MOURA
GEORGE CARDIM

**Efeitos da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da
leucemia linfoblástica aguda**

RECIFE/2024

EMANUEL FELIPE ROSENDO DE FARIAS
FELIPE NEGRÃO DE MOURA
GEORGE CARDIM

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC II do
Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos
para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. Msc. Dayvid Batista
da Silva

RECIFE
2024

Folha reservada para a Ficha Catalográfica

EMANUEL FELIPE ROSENDO DE FARIAS
FELIPE NEGRÃO DE MOURA
GEORGE CARDIM

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Prof. Msc. Dayvid Batista da Silva
Orientador

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: __/__/__

“O câncer não é uma sentença de morte, mas um desafio que a medicina e a ciência podem enfrentar com coragem e inovação. ”

Sidney Farber.

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente em suas formas recidivantes ou refratárias ao tratamento convencional, apresentam um grande desafio no campo da oncologia. Nesse contexto, a terapia com células CAR-T tem se destacado por proporcionar altas taxas de resposta, mostrando-se uma alternativa promissora para tratamento desses quadros. Este estudo teve como objetivo analisar a eficácia e segurança dessa terapia em pacientes com LLA recidivante ou refratária, por meio de uma revisão bibliográfica integrativa. Foram selecionados 10 artigos a partir de um levantamento realizado nas bases de dados PubMed, LILACS e SciElo. Os artigos utilizados indicaram que as taxas de remissão completa variaram entre 61% e 88%, enquanto a sobrevida global alcançou até 90% em um período de 6 meses. Contudo, foram relatados efeitos adversos significativos, como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Apesar dos benefícios evidenciados, desafios como a persistência limitada das células CAR-T após serem infundidas no paciente e os altos custos do tratamento ainda representam obstáculos para seu avanço. O uso combinado com transplante de células-tronco e novas abordagens tecnológicas oferece boas perspectivas para o futuro.

Palavras-chave: Terapia celular; Leucemia recidivante; Neurotoxicidade

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL), particularly in its relapsed or refractory forms to conventional treatment, presents a significant challenge in the field of oncology. In this context, CAR-T cell therapy has emerged as a promising alternative due to its high response rates, offering hope for the treatment of these complex cases. This study aimed to analyze the efficacy and safety of this therapy in patients with relapsed or refractory ALL through an integrative literature review. Ten articles were selected from a search conducted in the PubMed, LILACS, and SciElo databases. The reviewed studies indicated that complete remission rates ranged from 61% to 88%, while overall survival reached up to 90% within a 6-month period. However, significant adverse effects, such as cytokine release syndrome and neurotoxicity, were reported. Despite the demonstrated benefits, challenges such as the limited persistence of CAR-T cells after infusion in patients and the high treatment costs remain obstacles to its wider adoption. The combined use of CAR-T therapy with stem cell transplantation and new technological approaches offers promising prospects for the future.

Keywords: Cell Therapy; Relapsed Leukemia; Neurotoxicity.

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Materiais e métodos.....	8
3. Resultados e discussão.....	9
4. Conclusões.....	20
5. Referências.....	21

1. INTRODUÇÃO

A homeostasia celular é fundamental para a manutenção do equilíbrio fisiológico no corpo humano, permitindo a renovação de diferentes sistemas e responder a agressões ou demandas metabólicas. Essa resposta envolve a replicação celular precisa, na qual as células se dividem para substituir as senescentes ou danificadas. Durante a divisão celular, o material genético é duplicado de maneira a garantir a integridade do DNA em cada nova célula. Ocasionalmente, erros ocorrem durante esse processo de replicação e na grande maioria dos casos é rapidamente corrigido pelos mecanismos de reparo do DNA, mas, em algumas situações, mutações podem se acumular e levar à proliferação descontrolada de células, resultando em doenças malignas, como o câncer ¹.

O câncer é um termo guarda-chuva usado para descrever um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento anormal e/ou descontrolado de células, que podem invadir tecidos adjacentes e, em casos mais avançados, invadir a cadeia linfática/hematogênica e partir para outras partes do corpo. Essas alterações no comportamento celular resultam de mutações em genes envolvidos na regulação do ciclo celular, como oncogenes e genes supressores tumorais. Os fatores determinantes para o surgimento de um câncer são múltiplos, envolvendo predisposições genéticas e fatores ambientais, como exposição a agentes carcinogênicos, infecções virais e hábitos de vida ².

Os tipos de câncer são classificados de acordo com a origem celular. Neoplasias que se originam em células epiteliais são chamadas de carcinomas, enquanto aquelas que surgem em tecidos conjuntivos, como ossos e músculos, são conhecidas como sarcomas. Há também os linfomas, que envolvem os tecidos linfoides, e as leucemias, que afetam as células formadoras de sangue na medula óssea. Dentre essas, a leucemia merece destaque por sua complexidade, sendo um dos tipos de câncer mais estudados devido ao seu impacto tanto em crianças quanto em adultos ³.

A leucemia é um tipo de câncer hematológico definido pela proliferação desordenada das células da medula óssea, responsáveis pela produção de células sanguíneas. Ao contrário dos tumores sólidos, onde as células malignas se concentram em uma massa, na leucemia, as células cancerígenas circulam pelo sangue e podem se acumular em diferentes órgãos. Esse tipo de neoplasia é classificado de acordo com a linhagem celular afetada e o tempo de progressão da doença. As leucemias podem ser agudas ou crônicas, dependendo da rapidez de desenvolvimento, e se subdividem em mieloides e linfoides, conforme a célula progenitora envolvida ⁴.

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica de caráter maligno que acomete as células precursoras da linhagem linfóide. Esta doença é mais prevalente em crianças e adolescentes, podendo também acometer adultos, é caracterizada pela proliferação excessiva e descontrolada de linfoblastos, células imaturas que se acumulam na medula óssea, substituindo as células normais e comprometendo a produção de células sanguíneas saudáveis. A LLA representa cerca de 75% dos casos de leucemia infantil, sendo a forma de câncer mais comum em crianças ⁵.

Do ponto de vista clínico, os pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) costumam manifestar diversos sintomas relacionados à falência da medula óssea, como a redução significativa de células sanguíneas (pancitopenia). Essa condição resulta em cansaço excessivo, palidez, sangramentos frequentes e uma maior susceptibilidade a infecções. Além disso, a infiltração de linfoblastos em outros órgãos, como o sistema nervoso central e o fígado, pode causar complicações adicionais e agravar o quadro clínico, tornando o tratamento mais desafiador. Apesar da gravidade da doença, os avanços recentes no tratamento, sobretudo na área pediátrica, têm promovido uma melhora expressiva nas taxas de sobrevivência dos pacientes ⁶.

Nos últimos anos, o tratamento da LLA tem experimentado progressos substanciais, com inovações não apenas na quimioterapia e no transplante de medula óssea, mas também no desenvolvimento de imunoterapias. A imunoterapia tem se destacado por sua capacidade de atuar em diversos tipos de tumores, fortalecendo as defesas naturais como leucócitos, linfócitos e anticorpos permitindo um combate mais eficaz às células malignas ⁷. Entre essas novas abordagens, a terapia com células CAR-T (Receptor de Antígeno Quimérico em Células T) vem ganhando destaque. Essa tecnologia envolve a modificação genética das células T do próprio paciente, programando-as para reconhecer e atacar proteínas específicas presentes na superfície das células leucêmicas, como o antígeno CD19 ⁸.

A introdução da terapia CAR-T no tratamento de pacientes com LLA redicivante ou resistente aos tratamentos tradicionais tem representado uma verdadeira mudança de paradigma demonstrando assim eficácia de 80 % ao tratamento.⁹ O processo consiste na coleta das células T do paciente, sua modificação em laboratório para que passem a expressar o receptor quimérico, e posteriormente sua reinfusão no organismo.

Uma vez de volta ao corpo, essas células T modificadas localizam e eliminam as células malignas, poupando, na maioria das vezes, os tecidos saudáveis. Ensaios clínicos têm mostrado respostas positivas, com remissões de longa duração em uma parcela significativa de pacientes tratados ¹⁰.

Apesar do potencial transformador, a terapia CAR-T não está livre de problemas. Um dos principais efeitos adversos é a síndrome de liberação de citocinas (SRC), uma resposta imune exacerbada que pode causar sérias complicações. Além disso, o alto custo do tratamento e a necessidade de infraestrutura altamente especializada para a manipulação das células T são fatores que limitam sua disponibilização em muitos centros médicos ¹¹.

Mesmo com essas barreiras, a terapia CAR-T tem se estabelecido como uma alternativa promissora no tratamento da LLA, proporcionando uma nova esperança para pacientes que anteriormente dispunham de poucas opções terapêuticas. À medida que novas pesquisas avançam, espera-se que melhorias na segurança e na eficácia desse tratamento ampliem seu acesso e elevem as taxas de sucesso em diferentes grupos de pacientes. Dessa forma, esta pesquisa objetivou abordar o perfil de segurança e os benefícios oferecidos pelo uso das células Car-t no tratamento de Leucemia linfoblástica aguda.

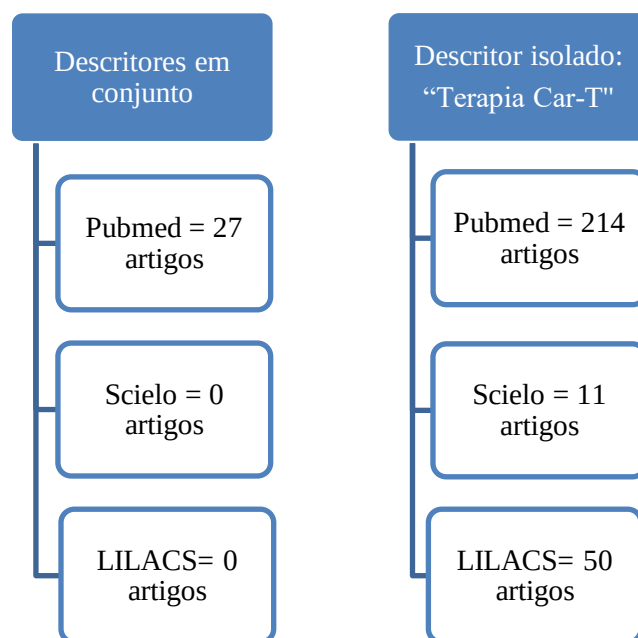
2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa da literatura para o estudo dos benefícios e o perfil de segurança da terapia car-t no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA). Foi realizado um levantamento bibliográfico, a fim de se obter todas as referências encontradas sobre a imunoterapia com células CAR-T no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA). Foram utilizados artigos científicos das bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Os descritores utilizados foram: “Terapia CAR-T, leucemia linfoblástica aguda, CD19, síndrome de liberação de citocinas e recidiva”, em inglês: “*CAR-T therapy, acute lymphoblastic leukemia, CD19, cytokine release syndrome and relapse*”.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos com acesso aberto, originais, nos idiomas português e inglês, com um período de publicação de 2019 a 2024 selecionando apenas revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Como critério de exclusão foram excluídos os artigos onde os objetivos não eram coerentes com o objetivo da pesquisa, artigos repetidos e artigos sem acesso aberto para análise.

Com a aplicação dos descritores nas bases de dados descritas acima, foi possível identificar um baixo número de publicações com os critérios de inclusão selecionados, dessa forma foi realizado a pesquisa nas bases de dados de duas maneiras conforme demonstra a figura 1.

Figura 1 Relação dos artigos selecionados com a aplicação metodológica.



Elaborado por: Autores (2024).

Ao compararmos os artigos e analisarmos os títulos e objetivos foi possível realizar a elegibilidade dos artigos que compõem nossa discussão, dessa forma foram escolhidos 08 artigos descritos no PubMed com os descritores utilizados em conjunto, e foram adicionados mais 02 artigos que descritos no Lilacs com o descritor separado. Totalizando assim 10 artigos elegíveis para a nossa discussão. Os demais artigos foram excluídos devido a aplicação dos critérios de exclusão selecionados dentro nossa metodologia.

Dessa forma, foi elaborada uma revisão da literatura integrativa para compilar as informações sobre a taxa de resposta, taxa de sobrevivência e efeitos adversos, identificando temáticas recorrentes e apontando novas perspectivas no tratamento da LLA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com os achados na literatura foi possível categorizar e observar pontos importantes das publicações, dos 10 artigos selecionados, 8 artigos (80%) foram ensaios clínicos no idioma inglês e 2 artigos (20%) foram revisões bibliográficas escritas no idioma português. Outro ponto observado foi em relação aos países de publicação onde, a China obteve o maior número de publicações com 50%, em seguida dos Estados Unidos com 20% e por fim 10 % foi oriundo do Reino Unido, vale ressaltar que todos esses artigos foram de publicações de pesquisas clínicas. Se tratando dos artigos de revisão da literatura foi verificado que as origens dos artigos são brasileiras onde obtivemos 20% dessas publicações.

Outro dado relevante são as características dos artigos, os artigos de pesquisa clínica utilizaram métodos com seres humanos trazendo assim dados quantitativos e qualitativos a respeito da terapia com Cart, tornando-se essas informações promissoras pois ao combinarmos dados quantitativos e qualitativos criamos uma visão robusta e abrangente do objeto da pesquisa. Logo, em conjunto, eles oferecem tanto a exatidão dos números quanto a riqueza das narrativas, permitindo uma análise mais profunda e bem fundamentada. E com isso foi possível construir a caracterização dos artigos bem como a discussão a respeito do tema proposto. Os artigos selecionados estão demonstrados no quadro 1.

Quadro 01: Artigos científicos utilizados no estudo.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Resultado do estudo	Considerações
Qi Y, Zhao M, Hu Y, Wang Y, Li P, Cao J, et al. ¹² (2022)	Eficácia e segurança da terapia baseada em células T CAR específicas para CD19 em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B com CNSL	Relatar a análise da resposta, toxicidade e viabilidade da terapia baseada em células específicas para CD19 em pacientes com R/R B-ALL.	Ensaio clínico randomizado	Foi observado alta taxa de resposta nos pacientes com leucemia linfoblástica aguda, resultando em 80% de resposta completa. Contudo, foram observados efeitos colaterais importantes como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade	O estudo mostrou que a maioria dos pacientes manteve resposta ao tratamento, indicando que a terapia com células car-t é promissora, embora seja necessário monitoramento cuidadoso devido aos riscos como neurotoxicidade.
Soares JE, Guerra LA, Rezende Júnior R, Parreiras FC. ²⁰ (2022)	Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas	Abordar a imunoterapia com células CAR-T, explicar o seu conceito, seu processo de fabricação e o seu papel no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos.	Revisão de bibliográfica e transversal.	A terapia com células CAR-T específicas para CD19 tem demonstrado grande eficiência em induzir remissões duráveis de várias malignidades hematológicas, incluindo a leucemia linfoblástica aguda (LLA), a leucemia linfoblástica crônica (LLC), ambas neoplasias malignas de células hematopoiéticas de linhagem linfóide e os linfomas não-Hodgkins (LNH), que são neoplasias malignas que acometem o tecido linfático de maneira diversa (células B, células T e células <i>natural killer</i>) ⁵ . Em 90% dos casos da LLA, em mais de 50% dos casos das LLC e em 40 a 58% dos casos de LNH, houve remissão completa dos sintomas.	A revisão destaca os avanços promissores na terapia com células CAR-T. A terapia com células CAR-T específicas para CD19 demonstrou eficácia notável na indução de remissões duráveis em casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfoma não-Hodgkin (LNH). No entanto, a utilização dessa terapia requer um gerenciamento adequado para garantir seu uso clínico bem-sucedido.

Lu W, Wei Y, Cao Y, Xiao X, Li Q, Lyu H, et al. ¹³ (2021)	O tratamento com células CAR-T CD19 conferiu remissão sustentada em pacientes com LLA-B com doença residual mínima	Investigar a capacidade das células CAR-T na eliminação de células leucêmicas residuais e na prevenção da recidiva clínica, além de sua segurança e eficácia.	Ensaio Clínico	Foi observado que as células CAR-T poderiam induzir a remissão molecular duradoura em pacientes B-ALL com MRD persistente ou recorrente. Mais importante, a infusão de células CAR-T sem transplante subsequente também levou à melhora da sobrevida. Além disso, o tratamento foi bem tolerado, pois os casos de síndrome de liberação de citocina (CRS) foram moderados nesses pacientes. Esses resultados sugerem que a intervenção preventiva com células CAR-T em pacientes MRD-positivos pode ser uma opção racional para pacientes que não podem receber o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-HSCT) ou quimioterapia intensiva.	O estudo mostrou que a terapia com células CAR-T parece ter um efeito positivo, com pouca toxicidade em pacientes com LLA-B positivos para MRD. Além disso, os pacientes podem alcançar a remissão sustentada sem transplante. O estudo aponta o tratamento como uma ferramenta nova e promissora para pacientes B-ALL positivos para MRD recidivantes/refratários.
Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, Soriano Pignataro D, Hough R, Ghorashian S, et al. ¹⁵ (2021)	Células T CAR com direcionamento duplo de CD19 e CD22 em pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária: um ensaio de fase 1	Relatar os experimentos pré-clínicos com células car-t juntamente com os resultados de segurança e eficácia deste ensaio clínico.	Ensaio Clínico	O direcionamento duplo de CD19 e CD22 na terapia AUTO3 apresentou resultados promissores, com uma taxa de sobrevida global de 60% após 1 ano e uma taxa de sobrevida livre de eventos de 32%. Esses números indicam um benefício clínico significativo para pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B recidivada ou refratária.	A combinação das células car-t CD19 e CD22 sugerem uma estratégia para potencializar e aumentar a eficácia no controle da doença. Ao direcionar simultaneamente os antígenos CD19 e CD22, a terapia AUTO3 não apenas amplia o espectro de ação contra as células tumorais, mas também melhora a resposta imunológica do paciente. Além disso, a abordagem de dupla imunoterapia pode minimizar o risco de resistência ao tratamento, proporcionando uma alternativa promissora para pacientes que enfrentam a recidiva ou a refratariedade da leucemia linfoblástica aguda.

Shah BD, Bishop MR, Oluwale OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. ¹⁶ (2021)	Terapia com células T CAR anti-CD19 KTE-X19 em leucemia linfoblástica aguda refratária/recaída em adultos: resultados da fase 1 do ZUMA-3	Relatar os resultados da fase 1 do estudo ZUMA-3 (fase 1/2), um ensaio multicêntrico, de braço único e aberto, que avalia a segurança e a eficácia do KTE-X19 em adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária (R/R B-ALL). O estudo também buscou avaliar a segurança do KTE-X19 e determinar a dose ideal para a fase 2, com base na incidência de toxicidades limitantes de dose (DLTs) e no perfil geral de segurança.	Ensaio clínico	Embora os pacientes tivessem alta carga de doença e estivessem pré-tratados, altas taxas de remissão e de doença residual mínima indetectável (MRD) foram alcançadas. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 83%, com 65% de remissão completa (CR) e 17% de remissão completa com recuperação hematológica incompleta (CRi), todos com MRD indetectável.	O estudo revelou que adultos com R/R B-ALL alcançaram altas taxas de remissão completa (CR) e de doença residual mínima indetectável (BM MRD) após o tratamento com KTE-X19, apresentando um perfil de segurança tolerável. A fabricação bem-sucedida das células para todos os pacientes inscritos, juntamente com o tempo de resposta relativamente rápido, reforça a viabilidade de oferecer essa terapia celular a pacientes com doenças de rápida progressão que necessitam de tratamento imediato.
Roddie C, Dias J, O'Reilly MA, Abbasian M, Cadinanos-Garai A, Vispute K, et al. ¹⁷ (2021)	Respostas duráveis e baixa toxicidade após terapia rápida com receptor de antígeno quimérico CD19 T em adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária	O presente estudo foi projetado para investigar se o perfil de segurança, a viabilidade de fabricação e os resultados preliminares de eficácia do CD19CAR (AUTO1) poderiam ser reproduzidos em adultos.	Ensaio clínico	Após a infusão de AUTO1, 17 dos 20 pacientes (85%) apresentaram resposta completa negativa mínima para doença residual. A toxicidade foi considerada tolerável, mesmo com uma alta carga basal de B-ALL. Nenhum caso de síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ou superior foi observado, e apenas 3 pacientes desenvolveram síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes, que foi rapidamente reversível. As taxas de sobrevida livre de eventos e sobrevida global em 12 meses foram de 48,3% e 63,8%.	O estudo mostrou taxas de resposta encorajadoras, especialmente considerando o perfil de toxicidade favorável. Os altos níveis de enxerto CAR-T e a persistência prolongada são provavelmente importantes para as remissões sustentadas. A remissão negativa para MRD foi alcançada em 85% dos pacientes em 1 mês, e a OS e EFS em 1 ano foram de 63,8% e 48,3%, respectivamente.

Qi Y, Zhao M, Hu Y, Wang Y, Li P, Cao J, et al. ¹⁸ 2021	Impacto da quimioterapia de ponte nos resultados clínicos da terapia com células T CAR específicas para CD19 em crianças/jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante/refratária	Revisar as estratégias de tratamento e os resultados clínicos em pacientes pediátricos e jovens adultos.	Ensaio clínico	A análise dos resultados após a infusão de células CART – T em pacientes pediátricos e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária (R/R B-ALL) revelou que aqueles com alta carga de doença pré-tratamento apresentaram resultados inferiores em termos de resposta, sobrevida livre de progressão (EFS) e sobrevida global (OS) em comparação aos pacientes com menor ou nenhuma carga de doença. Essa diferença destaca a importância da carga de doença inicial na eficácia do tratamento com células CAR- T.	Os autores relataram que o estudo foi limitado pelo pequeno tamanho da amostra, concluindo que essa limitação torna o estudo insuficiente para uma análise multivariável de fatores de confusão, como o número de remissões anteriores, o estado refratário, histórico de transplante de células-tronco hematopoéticas (HCT), idade, categoria de risco NCI e características citogenéticas. Diante disso, mais estudos são necessários para avaliar prospectivamente o papel da quimioterapia de ponte na terapia com células CAR-T.
Almeida SA, Melo ALM, Carvalho LS, Constante MM, Assunção MAA. ²¹ (2021)	Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária	Discorrer sobre a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e descrever a imunoterapia com CAR-T, como inovação terapêutica no tratamento da LLA de linhagem B.	Revisão bibliográfica	As altas taxas de remissão completa (42% até 100%) e parcial (28,5%) da LLA (r/r) tratadas com CAR-T, possibilitam um aumento considerável da sobrevida geral comparado a outros tratamentos convencionais. Efeitos desfavoráveis, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) (0 até 90%) e neurotoxicidade (NT) (0 até 29%) podem ser vistos, sendo manejáveis, não prejudicando o desfecho do tratamento.	A revisão descreve as células CAR-T e CD-19 como um avanço significativo no tratamento da LLA, especialmente em casos refratários ou recidivados tem demonstrado alta eficácia, com taxas elevadas de remissão completa, conforme observado em ensaios clínicos. No entanto, o tratamento inclui efeitos colaterais significativos, como síndrome da liberação de citocinas e neurotoxicidade.

Wang J, Mou N, Yang Z, Li Q, Jiang Y, Meng J, et al. ¹⁴ (2020)	Eficácia e segurança da terapia anti-CD19-CAR-T humanizada após quimioterapia intensiva de depleção linfocitária para leucemia linfoblástica aguda B refratária/recidivante	Estudar a eficácia e a segurança da terapia CAR-T humanizada após quimioterapia intensiva para leucemia linfoblástica aguda refratária/recidivante.	Ensaio Clínico	A maioria dos pacientes com R/R B-ALL apresentou uma redução significativa na porcentagem de células leucêmicas na medula óssea (BM) antes da infusão de células CAR-T anti-CD19. Essa menor proporção de células leucêmicas na medula óssea foi associada a níveis mais baixos de síndrome de liberação de citocinas (CRS), variando entre graus 1 e 2. Além disso, picos nos níveis de citocinas inflamatórias, foram correlacionados com a gravidade da CRS. A quimioterapia intensiva utilizada para linfodepleção foi eficaz em reduzir a carga tumoral, permitindo que a terapia subsequente com CAR-T tivesse uma alta taxa de resposta, com toxicidade controlável.	Neste estudo, a terapia anti-CD19-CAR-T encontrou uma alta taxa de resposta e toxicidade controlável, em relação aos pacientes tratados com quimioterapia linfodepletora intensiva.
Zhang X, Lu X, Yang J, Zhang G, Li J, Song L, et al. ¹⁹ (2020)	Eficácia e segurança da terapia com células T CAR anti-CD19 em 110 pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B com características de alto risco	Avaliar a eficácia e a segurança das células T CAR anti-CD19 em pacientes com leucemia linfoblástica refratária ou recidivada, incluindo subgrupos com características de alto risco.	Ensaio Clínico	No total, 93% dos pacientes atingiram uma remissão morfológica completa e 87% tornaram-se negativos para doença residual mínima. A eficácia foi observada em todos os subgrupos. A sobrevida livre de leucemia (LFS) em um ano foi de 58%, e a sobrevida global (OS) em um ano foi de 64% para os 110 pacientes.	Este ensaio clínico confirmou que uma alta taxa de remissão completa (RC) pode ser alcançada em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária (R/R B-ALL) tratados com terapia de células T CAR anti-CD19. Isso inclui pacientes com características de alto risco, como doença mínima residual extramedular (EMD), leucemia do sistema nervoso central, mutações no TP53 e aqueles que apresentaram recidiva após transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (allo-HSCT). Entretanto, a taxa de recidiva nos subgrupos de alto risco após o tratamento com células CAR-T isoladamente continua alta. Por outro

					lado, a terapia com células CAR-T seguida de um transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-HSCT), demonstrou melhores resultados em termos de sobrevida livre de progressão (LFS) e sobrevida global (OS).
--	--	--	--	--	---

Elaborado por: autores (2024).

Baseado nos artigos consultados, foi possível observar as taxas de resposta ao tratamento com células car-t, além da taxa de sobrevivência e os principais efeitos adversos analisados. Esses dados foram reunidos no quadro 2.

Quadro 2: Taxa de resposta, taxa de sobrevivência e principais efeitos adversos

Autor/Ano	Taxa De Resposta	Taxa De Sobrevivência	Principais Efeitos Adversos
Qi et al. ¹⁸ (2022)	O estudo sobre a terapia CAR T mostrou taxa de resposta completa de 87,5% no dia 30 após o tratamento, com 72,9% dos pacientes alcançando remissão sem doença residual mínima.	A taxa de sobrevivência global foi significativa, com pacientes em remissão completa apresentando melhores taxas de sobrevivência a longo prazo, especialmente aqueles que receberam tratamento direcionado ao SNC.	Entre os efeitos adversos, 89,6% dos pacientes apresentaram síndrome de liberação de citocinas, com 18,8% tendo CRS grave (grau 3-5), e neurotoxicidade em 37,5%.
Lu et al. ¹³ (2021)	O estudo analisou a terapia CAR T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda e apresentou uma taxa de resposta global de 81%, com 66% dos pacientes alcançando remissão completa.	A sobrevida global foi de 90% aos 6 meses e 73% aos 12 meses.	Entre os efeitos adversos, 78% dos pacientes apresentaram síndrome de liberação de citocinas com a maioria dos casos sendo leves a moderados. Neurotoxicidade foi relatada em 29% dos pacientes, sendo a maioria de grau leve.
Wang J, et al. ¹⁴ (2020)	No estudo, a taxa de resposta dos pacientes tratados com terapia CAR T foi de 87,5%, com uma remissão completa observada em 72,9%.	A taxa de sobrevivência global (OS) aos 6 meses foi de 90%, diminuindo para 73% aos 12 meses	Quanto aos efeitos adversos, 89,6% dos pacientes experimentaram síndrome de liberação de citocinas (CRS), enquanto 37,5% apresentaram neurotoxicidade, sendo a maioria dos casos de grau leve a moderado.
Cordoba S, et al. ¹⁵ (2021)	No artigo, a taxa de resposta global foi de 88%, com 73% alcançando remissão completa.	A sobrevida global aos 6 meses foi de 88%, diminuindo para 73% em 12 meses.	Em termos de efeitos adversos, a síndrome de liberação de citocinas (CRS) ocorreu em 79% dos pacientes, enquanto a neurotoxicidade foi observada em 21%.
Shah et al. ¹⁶ (2021)	No estudo sobre a terapia CAR-T KTE-X19 em leucemia linfoblástica aguda, a taxa de resposta foi de 81%, com 61% alcançando remissão completa.	A sobrevida global foi de 83% em 6 meses e 68% em 12 meses.	Os principais efeitos adversos incluíram síndrome de liberação de citocinas (CRS) em 76% dos pacientes e neurotoxicidade em 22%, sendo a maioria dos casos leves a moderados.

Roddie C, et al. ¹⁷ (2021)	A taxa de resposta foi de 85%, com uma remissão completa em 74%.	A sobrevivência global foi de 84% aos 6 meses e 65% aos 12 meses	Os principais efeitos adversos incluíram síndrome de liberação de citocinas (CRS) em 44% dos pacientes e neurotoxicidade em 22%, com a maioria dos casos leves a moderados.
Qi et al. ¹⁸ 2021	A taxa de resposta objetiva foi de 40%,	Taxa de sobrevida global em 10,9 meses.	Os efeitos adversos mais comuns incluíram fadiga, anemia e complicações gastrointestinais, com alguns pacientes experimentando toxicidade hematológica grave.
Zhang et al. ¹⁹ (2020)	A taxa de resposta global foi de 81%, com 68% dos pacientes atingindo remissão completa.	A taxa de sobrevida global em 12 meses foi de 69%.	Quanto aos efeitos adversos, 93% dos pacientes apresentaram síndrome de liberação de citocinas, sendo 26% com gravidade de grau 3 ou 4, e 40% desenvolveram toxicidade neurológica.
Soares et al. ²⁰ (2022)	A taxa de resposta para leucemia linfoblástica aguda (LLA) foi de até 90% em alguns ensaios clínicos, com remissão completa observada em 40-58% dos casos de linfoma não-Hodgkin (LNH).	A revisão bibliográfica não descreveu a taxa de sobrevida nas referências analisadas.	Entre os efeitos adversos, a síndrome de liberação de citocinas foi o mais comum, ocorrendo em quase todos os pacientes, com casos graves necessitando intervenções intensivas.
Almeida et al. ²¹ (2021)	As taxas de resposta com remissão completa (RC) variaram de 42% a 100%, e remissão parcial (RP) de 28,5%. Em um estudo com pacientes tratados com células CAR-T anti-CD19, 88% alcançaram RC.	A taxa de sobrevida global (SG) mediana foi de 6 a 13 meses, com uma SG de 78% em seis meses, e a sobrevida livre de doença (SLD) de 67%.	No entanto, efeitos adversos significativos foram observados, incluindo síndrome de liberação de citocinas (CRS) em até 90% dos pacientes e neurotoxicidade (NT) em até 29%. Ambos os efeitos foram considerados manejáveis com intervenção adequada.

Elaborado por: autores (2024).

A leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente em casos envolvendo o sistema nervoso central (SNC), continua sendo uma das maiores complicações no tratamento de pacientes com doença recidivante que é quando a doença que volta a aparecer depois de ter sido tratada e melhorada por um tempo ou refratária que por sua vez que não responde ao tratamento, mesmo após várias tentativas de terapia. A terapia com células CAR-T direcionadas pelo antígeno CD19 (proteína de superfície expressa em células B, fundamental para a regulação da resposta imunológica) tem mostrado resultados promissores, com altas taxas de resposta tanto para doenças da medula óssea quanto do SNC. No entanto, observou-se que pacientes com

maior carga de doença no SNC apresentam tempos de sobrevivência mais curtos, sugerindo que a gravidade inicial da doença influencia os resultados. A neurotoxicidade, uma preocupação comum, foi mitigada por meio de monitorização cuidadosa, o que ajudou a controlar os riscos.¹²

Esse cenário é reforçado por um dos estudos de ensaio clínico que foi denominado de ZUMA-3, onde ele traz resultados encorajadores pois avalia o uso de células CAR-T anti-CD19 em adultos com LLA recidivante ou refratária. Nesse estudo a dose foi definida como: 1×10^6 células CAR-T por kg/peso, logo, a escolha dessa dose evita com que haja variabilidade nas respostas farmacológicas, na tentativa de padronizá-la para uma maior segurança do paciente. Com isso o estudo apresentou um bom equilíbrio entre risco e benefício, com uma taxa de resposta global de 83%, e 65% dos pacientes alcançando remissão completa. A implementação de diretrizes de manejo, como o uso precoce de esteroides e tocilizumabe, foi crucial para reduzir a gravidade de efeitos adversos, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Esses achados sugerem que, com um manejo adequado, a terapia CAR-T pode ser uma opção viável para pacientes com LLA em estágios avançados ¹⁶.

No entanto, embora os avanços na terapia CAR-T sejam notáveis, o tratamento de adultos com LLA continua apresentando empecilhos significativos, especialmente devido às complicações imunológicas, como síndrome de liberação de citocinas e Síndrome de neurotoxicidade adjunta ao tratamento com terapias associadas a células imunes efetoras (ICANS). Tecnologias como o CAR CAT19-41BB-Z foram desenvolvidas para reduzir a ativação excessiva das células T, diminuindo a imunotoxicidade e aumentando a persistência das células CAR-T. Além disso, ajustes de dose conforme a carga da doença e o uso precoce de corticosteróides têm contribuído para melhorar as taxas de remissão e reduzir os efeitos adversos. Apesar desses avanços, a necessidade de transplante de células-tronco alogênico (SCT) ainda é uma preocupação importante, principalmente devido ao risco de recidiva e à persistência limitada das células CAR-T. Pesquisas contínuas buscam refinar essas abordagens, com o objetivo de consolidar a terapia CAR-T como uma solução definitiva para pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) avançada, enfrentando grandes desafios terapêuticos ¹⁷.

No estudo de Shahid et al. ¹⁸ (2022) foi utilizado uma nova abordagem denominada terapia CAR-T dupla, que utiliza células T direcionadas aos antígenos CD19 e CD22 (proteína de superfície presente em células B, que regula a ativação dessas células no sistema imunológico) (AUTO3-ensaio clínico) em pacientes pediátricos e adolescentes com LLA, as dificuldades ainda persistem, principalmente relacionados à baixa persistência das células CAR-T e à modificação dos antígenos, o que compromete a eficácia a longo prazo. Diante disso, a baixa durabilidade das células no organismo destaca a necessidade de otimizar o reconhecimento do antígeno CD22 para aumentar a taxa de sobrevida e reduzir a chance de recidiva. Embora a taxa de resposta inicial tenha sido alta e a sobrevida global em um ano alcançado 60%, melhorar a persistência das células CAR-T permanece uma prioridade para alcançar resultados mais duradouros em LLA avançada.

Nesse contexto, os estudos com crianças e jovens adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária (R/R B-ALL), tratados com CAR-T, revelam que a prática de efetivar múltiplos ciclos de quimioterapia de ponte para estabilizar uma condição de câncer, exige cautela. O uso excessivo de ciclos de quimioterapia não mostrou impacto positivo na redução da carga tumoral pré-tratamento e foi associado a complicações infecciosas e menor sobrevida geral, especialmente em casos de leucemia resistente. Esses dados reforçam a importância de limitar os ciclos de quimioterapia de ponte para não comprometer a eficácia da terapia CAR-T e evitar o atraso na infusão das células. Portanto, tanto a abordagem com antígenos duplos quanto a limitação de quimioterapia excessiva demonstram a complexidade no manejo da LLA avançada e ressaltam a necessidade de personalizar as estratégias terapêuticas para maximizar a resposta e minimizar as complicações ¹⁸.

Nos últimos anos, ensaios clínicos apresentaram a eficácia da terapia com células CD19-CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou recidiva, com altas taxas de resposta. Contudo, a síndrome de liberação de citocinas (SRC) e a neurotoxicidade são os principais impedimentos desse tratamento. A introdução da quimioterapia ativa para linfodepleção (tratamento que reduz o número de células do sistema imunológico (linfócitos) no corpo), combinando fludarabina e citarabina, promoveu uma redução significativa no tamanho tumoral e permitiu que 82,6% dos pacientes alcançassem remissão completa, sem efeitos colaterais significativos. Essa combinação potencializa o efeito sinérgico dos medicamentos, aumentando a concentração do metabólito ativo da citarabina e, assim, melhorando a proteção das células CAR-T. Embora a neurotoxicidade tenha se mostrado um obstáculo, as evidências sugerem que sua origem está associada a uma resposta inflamatória e não ao uso de fludarabina, o que indica que a escolha adequada do método de linfodepleção pode ser determinante para alcançar melhores resultados. Contudo, apesar do progresso, mais estudos são necessários para avaliar o impacto desse tratamento intensivo na qualidade de vida dos pacientes a longo prazo ¹⁴.

Neste contexto, um estudo realizado por Lu W et al, ¹³ (2021), verificou que a terapia CAR-T combinada com o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pode fornecer respostas de prazo suficiente de até 2 anos, mesmo em um curto período, especialmente em pacientes de alto risco. Esta abordagem combinada parece aumentar os benefícios da terapia CAR-T, mas os riscos associados ao TCTH, como a mortalidade relacionada ao transplante, levantam questões sobre a relação risco-benefício. A terapia CAR-T pode não garantir remissão de longo prazo em todos os pacientes, o que limita sua eficácia isolada em alguns casos de alto risco. Para que a terapia CAR-T solidifique seu status como a escolha certa, novas pesquisas devem examinar as interações entre CAR-T e outros medicamentos, além de melhorar o processo de produção de anticorpos CAR-T. Esses avanços são fundamentais para transformar a terapia CAR-T em uma opção eficaz e acessível para pacientes com LLA e malignidades hematológicas.

Mas como ocorre em todo tratamento inovador, a terapia com células CAR-T enfrenta obstáculos relevantes, especialmente relacionados aos seus efeitos adversos e à acessibilidade financeira. Entre os principais efeitos colaterais, destaca-se a Síndrome da Liberação de Citocinas (CRS), uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela ativação exacerbada dos linfócitos T, o que gera uma liberação excessiva de citocinas como IL-6 e IFN- γ . A CRS pode causar sintomas como febre e taquicardia e, em casos mais graves, resultar em falências renal e hepática. No entanto, essa síndrome pode ser tratada com imunossupressores como o tocilizumab, permitindo uma resposta eficaz na maioria dos casos. Conforme descrito anteriormente a neurotoxicidade, ainda continua sendo uma barreira, embora reversível apresenta outros sintomas como confusão mental e dificuldade de fala, exigindo monitoramento especializado para garantir a segurança do paciente. Além desses efeitos, o custo elevado do tratamento – chegando a um milhão de dólares nos Estados Unidos devido ao processo complexo de fabricação e aos cuidados hospitalares intensivos – representa uma barreira considerável ao acesso ²¹.

Apesar desses desafios, os avanços na terapia CAR-T têm demonstrado uma eficácia promissora no tratamento de leucemias e linfomas de células B. Atualmente, a pesquisa está se expandindo para tumores sólidos, embora com dificuldades específicas, como a ausência de alvos antigênicos definidos e o ambiente imunossupressor dos tumores, que reduz a eficácia das células T modificadas. Nesse contexto, abordagens inovadoras, como o bloqueio de fatores imunossupressores, por exemplo, o receptor TGF- β , surgem como estratégias para aumentar a eficiência do CAR-T em diferentes tipos de câncer. Essas iniciativas visam maximizar os benefícios terapêuticos dessa tecnologia para um espectro mais amplo de pacientes, consolidando seu papel como uma alternativa promissora, mesmo frente aos obstáculos ²⁰.

Complementando esses avanços, estudos desenvolvidos têm demonstrado que a terapia CAR-T anti-CD19 pode alcançar uma resposta completa (CR) em 93% dos casos em apenas 30 dias, especialmente em pacientes de alto risco ou com doença avançada, eliminando a doença residual em 87% dos pacientes. No entanto, a recidiva continua sendo um obstáculo, particularmente para aqueles com mutações como a TP53, que levam à rápida progressão e à resistência à terapia. Quando combinada com o transplante alogênico, a terapia CAR-T parece prolongar a sobrevida e reduzir o risco de recorrência em pacientes de alto risco. Essas descobertas reforçam a importância de estudos adicionais para refinar a seleção dos pacientes que se beneficiarão dessa abordagem integrada, promovendo remissão e melhor qualidade de vida a longo prazo.¹⁹

A terapia com células CAR-T anti-CD19 fornece uma taxa elevada de resposta completa (RC) para pacientes com leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária de células B (R/R B-ALL). Nesse contexto, observou-se que a taxa de recaída em subgrupos de alto risco permanece alta quando a terapia é administrada isoladamente. Nossos resultados indicam que o transplante alogênico subsequente (allo-HSCT) após a terapia CAR-T promove uma melhor sobrevida livre de progressão (LFS) e sobrevida global (OS). Embora os resultados sejam promissores, ressaltamos a necessidade de estudos futuros, preferencialmente com alocação aleatória, principalmente sobre possíveis papéis, para confirmar o benefício adicional da combinação de alo-TCTH com a terapia com células CAR-T.¹⁹

4. Conclusão

Este estudo contribui significativamente para o entendimento dos benefícios e limitações da terapia com células CAR-T anti-CD19 no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante ou refratária, destacando o potencial desta abordagem para melhorar as taxas de remissão completa e prolongar a sobrevida dos pacientes. Os achados corroboram que a terapia CAR-T é eficaz em pacientes com LLA de células B, especialmente quando combinada com transplante de células-tronco hematopoiéticas, em particular para aqueles com alta carga tumoral ou resistência à quimioterapia. O uso de doses padronizadas e a introdução de medidas de controle, como esteroides e tocilizumabe, têm mostrado sucesso no manejo de efeitos adversos, o que representa um avanço importante na aplicação segura desta terapia.

No entanto, os desafios permanecem, com destaque para as complicações imunológicas, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, além das limitações relacionadas à persistência das células CAR-T no organismo. Tais complicações sublinham a necessidade de otimizar o processo de reconhecimento de antígenos e o uso de tecnologias de última geração, como o CAR CAT19-41BB-Z, para reduzir efeitos adversos e aumentar a eficácia a longo prazo. As dificuldades financeiras associadas ao tratamento, devido aos altos custos de produção e monitoramento hospitalar, também limitam seu acesso, evidenciando a necessidade de soluções econômicas que tornem a terapia acessível para um número maior de pacientes.

As perspectivas futuras incluem o aprimoramento de técnicas para estender a durabilidade das células CAR-T, bem como a exploração de combinações terapêuticas com agentes que bloqueiam fatores imunossupressores nos tumores. Estudos adicionais com alocação aleatória e maior duração são fundamentais para avaliar o impacto de tais combinações na qualidade de vida a longo prazo dos pacientes e para consolidar a terapia CAR-T como uma opção viável e eficaz no tratamento da LLA recidivante/refratária. A pesquisa ainda enfrenta desafios significativos, incluindo a variabilidade das respostas entre diferentes perfis de pacientes e as dificuldades associadas ao manejo de efeitos adversos. A continuidade dos estudos nesta área será essencial para superar esses obstáculos e maximizar os benefícios terapêuticos da imunoterapia com células CAR-T, expandindo seu potencial para outros tipos de câncer hematológico e possivelmente para tumores sólidos.

Referências

1. Teixeira MS, Santos RV, Andrade SM. Alterações genéticas na divisão celular e o impacto na saúde humana. *Rev Bras Biol Mol.* 2019;15(2):120-130.
2. Oliveira MM, Ferreira TS. Oncogenes e genes supressores tumorais: mecanismos de controle celular e desenvolvimento de câncer. *J Bras Oncol.* 2020;12(3):45-58.
3. Silva FA, Castro RC, Andrade MT. Classificação e aspectos clínicos das neoplasias hematológicas. *Rev Bras Hematol.* 2020;22(1):33-40.
4. Pereira LM, Gomes FR. Fisiopatologia e manejo das leucemias agudas. *Rev Hematol Bras.* 2020;18(4):144-153.
5. Alves RS, Costa ER, Melo BR. Leucemia linfóide aguda: prevalência, diagnóstico e tratamento em crianças. *Rev Bras Pediatr Oncol.* 2021;19(2):201-215.
6. Freitas GR, Lima TR. Mutações genéticas associadas à leucemia linfóide aguda: revisão atualizada. *Rev Genet Med.* 2019;11(3):98-106.
7. Células T con CAR: manipulación de células inmunitarias para tratar el cáncer - NCI [Internet]. www.cancer.gov. 2013. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/celulas-t-y-car>.
8. Andrade LF, Oliveira S. Terapia com células CAR-T: uma revolução no tratamento da leucemia. *Rev Bras Immunoter Oncol.* 2020;6(1):15-28.
9. A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer [Internet]. [Butantan.gov.br](http://butantan.gov.br). 2023 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer>.
10. Silva MR, Costa JM. Terapia com células CAR-T no tratamento da leucemia linfóide aguda: resultados clínicos e perspectivas futuras. *Rev Hematol Terap Cel.* 2021;14(3):55-67.
11. Almeida RS, Freire MA. Desafios e avanços na terapia com células CAR-T: uma nova abordagem no tratamento de neoplasias hematológicas. *Rev Bras Hematol Oncol.* 2020;22(2):78-90.
12. Qi Y, Zhao M, Hu Y, Wang Y, Li P, Cao J, et al. Efficacy and safety of CD19-specific CAR T cell-based therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients with CNSL. *Blood* [Internet]. 2022 Jun 9 [cited 2023 Feb 23];139(23):3376-86. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/139/23/3376/484499/Efficacy-and-safety-of-CD19-specific-CAR-T-cell>.
13. Lu W, Wei Y, Cao Y, Xiao X, Li Q, Lyu H, et al. CD19 CAR-T cell treatment conferred sustained remission in B-ALL patients with minimal residual disease. *Cancer Immunol Immunother.* 2021 Dec;70(12):3501-3511. doi: 10.1007/s00262-021-02941-4.
14. Wang J, Mou N, Yang Z, Li Q, Jiang Y, Meng J, et al. Efficacy and safety of humanized anti-CD19-CAR-T therapy following intensive lymphodepleting chemotherapy for refractory/relapsed B acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(2):212-222. doi: 10.1111/bjh.16623.
15. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, Pignataro DS, Hough R, Ghorashian 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):1797-1805. doi: 10.1038/s41591-021-01497-1.
16. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 2021 Jul 8;138(1):11-22. doi: 10.1182/blood.2020009098.

17. Roddie C, Dias J, O'Reilly MA, Abbasian M, Cadinanos-Garai A, Vispute K, 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 Oct 20;39(30):3352-3363. doi: 10.1200/JCO.21.00917.
18. Shahid S, Ramaswamy K, Flynn J, Mauguen A, Perica K, Park JH, et al. Impact of bridging chemotherapy on clinical outcomes of CD19-specific CAR T cell therapy in children/young adults with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2022 Feb;28(2):72.e1-72.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.014.
19. Zhang X, Lu XA, Yang J, Zhang G, Li J, Song L, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features. *Blood Adv*. 2020 May 26;4(10):2325-2338. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001466.
20. Soares JEP, Guerra LA, Rezende Júnior R de, Parreiras FC. CAR-T cell therapy: cell reprogramming to combat malignant neoplasms. *Rev Med Minas Gerais*. 2022;32.
21. Almeida SA de, Melo ALM, Carvalho LS, Constante MM, Assunção MAA. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. *Rev Med Minas Gerais*. 2021 Sep 22.