



## Tecnologia promissora no combate à leucemia Linfoblástica aguda: explorando a eficácia da imunoterapia CAR-T


Promising technology to combat acute lymphoblastic leukemia: exploring the effectiveness of CAR-T immunotherapy

 DOI: 10.55892/jrg.v6i13.862

 ARK: 57118/JRG.v6i13.862

Recebido: 02/10/2023 | Aceito: 10/12/2023 | Publicado: 11/12/2023

### Débora Tatiane Zamboni Prass<sup>1</sup>


 <https://orcid.org/0009-0004-4474-7509>


 <http://lattes.cnpq.br/0473421045302126>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [deborazprass@icloud.com](mailto:deborazprass@icloud.com)

### Emmylle Soares Porto<sup>2</sup>


 <https://orcid.org/0009-0003-4770-9666>


 <http://lattes.cnpq.br/2719524175800074>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [emmylleporto@gmail.com](mailto:emmylleporto@gmail.com)

### Iranilde Silva dos Santos<sup>3</sup>


 <https://orcid.org/0009-0003-6356-4698>


 <https://lattes.cnpq.br/4414809321484622>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [iranildesantos1985@gmail.com](mailto:iranildesantos1985@gmail.com)

### Leoncio Rodrigues Delgado Neto<sup>4</sup>


 <https://orcid.org/0009-0006-8414-3288>


 <http://lattes.cnpq.br/3239003227799949>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [leoncio\\_rodrigues@outlook.com](mailto:leoncio_rodrigues@outlook.com)

### Savyo Geovanne Silva Pereira<sup>5</sup>


 <https://orcid.org/0009-0003-5751-802X>


 <https://lattes.cnpq.br/0609413003965583>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [savyogeovanne015@gmail.com](mailto:savyogeovanne015@gmail.com)

### Brenda Lúcia Burtuli Perondi<sup>6</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-8299-0014>

 <http://lattes.cnpq.br/5108023596898390>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: [brendaperondi@sulamericafaculdade.edu.br](mailto:brendaperondi@sulamericafaculdade.edu.br)



<sup>1</sup> Graduando em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

<sup>2</sup> Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

<sup>3</sup> Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

<sup>4</sup> Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

<sup>5</sup> Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

<sup>6</sup> Possui graduação em Enfermagem - Faculdades IESGO (2016), Especialização em enfermagem em pediatria e neonatologia - Unyleya (2018), Especialização em Docência no Ensino Superior - Faculdade de Educação São Luís (2019), Especialização em Oncologia e Hematologia - Unyleya (2021) e Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2021). Licenciada em Pedagogia - Faculdade Intervale (2022).

## Resumo

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um tipo de câncer que afeta as células sanguíneas e da medula óssea. É mais comum em crianças e adultos jovens, representando a maior parte dos casos de câncer infantil. A LLA pode ser tratada com quimioterapia intensiva, mas esse tratamento pode ter efeitos adversos significativos, especialmente em pacientes jovens. Nos últimos anos, a imunoterapia com células CAR-T tem se destacado como uma nova abordagem promissora para o tratamento da LLA. As células CAR-T são células do sistema imunológico modificadas em laboratório para atacar especificamente as células cancerígenas. Estudos têm mostrado taxas de remissão completa de até 90% em pacientes tratados com células CAR-T. No entanto, esse tratamento também pode ter efeitos colaterais importantes, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade. Apesar disso, a terapia com células CAR-T tem mostrado resultados promissores e pode ser uma opção eficaz para pacientes com LLA refratária ou recidivante. Objetivo: Discorrer sobre a LLA enfatizando a eficácia da imunoterapia com células CAR-T como tratamento inovador. Metodologia: Foi realizada uma revisão integrativa de literatura por meio de publicações indexada as bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores: CAR-T, Leucemia Linfóide Aguda, Recidiva em crianças e Imunoterapia em LLA. A utilização da terapia com células CAR-T para o tratamento dessa enfermidade tem sido considerada uma abordagem promissora, com resultados animadores na viabilidade e na segurança do seu uso, mostrando-se uma ferramenta poderosa e de alta seletividade, o que permite o foco específico nas células malignas.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfoblástica Aguda. Células CAR-T. Imunoterapia.

## Abstract

*Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a type of cancer that affects blood and bone marrow cells. It is most common in children and young adults, representing the majority of childhood cancer cases. ALL can be treated with intensive chemotherapy, but this treatment can have significant adverse effects, especially in young patients. In recent years, CAR-T cell immunotherapy has emerged as a promising new approach for the treatment of ALL. CAR-T cells are immune cells modified in the laboratory to specifically attack cancer cells. Studies have shown complete remission rates of up to 90% in patients treated with CAR-T cells. However, this treatment can also have important side effects, such as cytokine release syndrome and neurotoxicity. Despite this, CAR-T cell therapy has shown promising results and may be an effective option for patients with refractory or relapsed ALL. Objective: To discuss ALL, emphasizing the effectiveness of immunotherapy with CAR-T cells as an innovative treatment. Methodology: An integrative literature review was carried out through publications indexed in the Scielo, Google Scholar, PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, using the descriptors: CAR-T, Acute Lymphoid Leukemia, Relapse in children and Immunotherapy in LLA. The use of CAR-T cell therapy to treat this disease has been considered a promising approach, with encouraging results in the feasibility and safety of its use, proving to be a powerful and highly selective tool, which allows specific focus in malignant cells.*

**Keywords:** Acute Lymphoblastic Leukemia. CAR-T Cells. Immunotherapy

## 1. Introdução

As leucemias representam um grupo de doenças onco-hematológicas, que ocorrem em virtude da proliferação atípica de células hematopoiéticas da medula óssea (CALDAS, *et al*, 2021). Esta anormalidade resulta na transformação das células progenitoras em células leucêmicas imaturas (blastos), que substituem as células normais da medula óssea e resultam numa deficiência da produção e função das células sanguíneas normais (HOFFBRAND, *et al*, 2018).

Essas neoplasias geralmente são subdivididas em dois subtipos: agudos e crônicos, onde são assinaladas pela diferença em sua agressividade, sendo a crônica menos grave (ABREU, SOUSA, GOMES, 2021). A leucemia de natureza aguda tem suas raízes nos precursores linfóides e, com isso, avança em um ritmo mais acelerado. Além disso, as leucemias podem ser classificadas em dois gêneros: mielóides e linfóides (HOFFBRAND, *et al*, 2018).

A leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), é caracterizada pelo aumento de blastos leucêmicos, originado de células B, T ou precursoras. Na LLA, uma célula progenitora linfóide sofre uma alteração genética adquirida, que resulta em uma expansão clonal comparada da diferenciação celular, proliferação, crescimento descontrolado e invasão da medula óssea, se espalhando para o sangue periférico, baço, gânglios linfáticos e o os demais tecidos, tornando-se clinicamente detectável. Sendo que apenas 15% dos casos de LLA correspondem à linhagem dos linfócitos T, enquanto 85% dos casos acomete a linhagem B (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

Mundialmente, em 2020, foi registrado um total de 475 mil casos de leucemia, representando 2,5% de todos os tipos de câncer. Destes, os homens tiveram uma porcentagem maior com 270 mil novos casos, dando a eles uma marca de 6,30 novos casos por 100 mil homens. Para as mulheres, o número foi de 205 mil casos, traduzindo-se em 4,5 casos por 100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2020). Embora ainda represente o décimo câncer mais comum no país, segundo o (INCA, 2022) a incidência de leucemias no Brasil diminuiu. O número estimado de casos novos de leucemia, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, está estimado em 5,90 casos novos a cada 100 mil homens e 4,78 para cada 100 mil mulheres.

A LLA é mais comum na infância, com o pico de incidência até os 5 anos representando 75% dos casos (ALMEIDA *et al.*, 2021). Ocorrendo, anualmente, três novos casos a cada 100 mil indivíduos, sendo que 25% dos casos apresentam recidiva após o tratamento de primeira linha (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017). Atualmente, o principal tratamento para a LLA envolve a quimioterapia, geralmente seguida de um transplante de células-tronco. Esses tratamentos mais convencionais são eficazes na maioria dos casos, contudo o ainda alto índice de recidivas da doença fomentou a busca por novas opções terapêuticas (BROWN, SHAH, 2018).

Uma abordagem alternativa é a administração da imunoterapia com Células T receptoras de antígenos quiméricos (*Car-t cell*) (ALMEIDA *et al.*, 2021). Em geral, na terapia *CART-Cell* os linfócitos T autólogos, sofrem uma modificação genética que induz a expressão dos receptores de antígenos quiméricos para combater o tumor (MAUDE *et al.*, 2018). O processo de geração do CAR-T é feito em laboratório a partir das células T, importantes no nosso sistema imunológico. Essas células do nosso corpo costumam nos proteger contra infecções e tumores, mas podem perder a capacidade de "reconhecer" as células do câncer. Esta tecnologia foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de LLA resistente ao

tratamento convencional. Apresenta alta seletividade, alto potencial cicatrizante e Baixa toxicidade (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Nesse sentido as terapias com Car-t cell tem sido uma opção com resultados satisfatórios em pacientes com LLA refratária e redicivante (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019), fato este que justifica a escolha da temática, visando ampliar a literatura existente, apresentar os desafios para implementação e a eficácia da inovadora terapia.

## **2. Metodologia**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura sobre a importância da imunoterapia no tratamento de LLA em crianças que não obtiveram sucesso no enfrentamento da doença por meio de terapias convencionais. O processo de pesquisa abrangeu fontes tradicionais de conhecimento como busca ativa de artigos científicos em português, inglês e/ou espanhol, publicados nas bases dedados como PUBMED, Scielo, Google acadêmico e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). A revisão compreendeu uma busca temporal limitada aos artigos originais e aqueles datados dos últimos 7 anos (2016 a 2023). Os descritores utilizados na busca foram “acute lymphoid leukemia”, “TCAR cell therapy” “etiology of ALL” “CAR-T”, “Leucemia Linfóide Aguda”, “Recidiva em crianças” e “Imunoterapia em LLA”. Foram incluídos artigos disponíveis na integra, artigos gratuitos, documentos cuja informação tenha relação com o objetivo traçado e artigos com evidência científica. Os critérios de exclusão foram todas as publicações anteriores ao intervalo fixado, artigos escritos em linguagens que não fossem português, inglês e/ou espanhol, bem como publicações que distanciavam ao objetivo descrito além de todas as fontes que mantinham o rigor científico pouco confiável.

## **3. Resultados e Discussão**

Após a seleção dos artigos, foi realizado a avaliação criteriosa de cada um deles para extrair os principais dados relacionados ao tema, organizando-os em um quadro (quadro 1) com distribuição dos artigos quanto ao autor, ano de publicação, título, objetivo, resultado e conclusão, como demonstrado a seguir.

**Quadro 1 – Estudos selecionados segundo autor, ano de publicação, título, objetivo, resultado e conclusão.**

Autor/ano	Título	Objetivo	Resultado	Conclusão
SOUZA K. S. et al.	Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda	Explicar sobre a técnica de imunoterapia com células T-CAR, assim como o seu funcionamento.	Os tratamentos convencionais da doença podem vir a causar diversas complicações ao paciente.	As células T-CAR demonstra efeitos adversos de baixa gravidade comparados às terapias convencionais.
WEBER, F. et al. 2023.	Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa	Entendimento das manifestações da doença e seus tratamentos, além de mostrar uma nova terapia que tem uma significativa promessa para o futuro do tratamento da LLA.	O avanço nas pesquisas é indispensável para garantir o padrão de segurança e diminuir os efeitos colaterais, além de diminuir gastos de produção para que assim, o tratamento com CAR-T se torne acessível financeiramente.	Conclui-se que a LLA necessita de uma abordagem multidisciplinar com uma assistência especializada em decorrência dos efeitos colaterais dos tratamentos. A imunoterapia CAR-T cell tem mostrado resultados eficientes e promissores.
Martho, L. J., Degasperi, G. R., Tarsitano, C. A. B. 2017.	Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda.	Descrever a manipulação e funcionamento da imunoterapia com Células T-CAR no tratamento da LLA do tipo B e destacar os benefícios desta técnica para os pacientes.	Os resultados indicam novas oportunidades de avanço no tratamento da LLA e outras neoplasias com CAR-T atingindo taxas próximas de 95% de remissão completa.	Com as técnicas de engenharia genética, a imunoterapia com células T-car proporcionou melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes de ensaios clínicos devido à baixa agressividade do tratamento e alta especificidade.
SANTOS, J. da S. et al. 2022.	Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda em crianças.	Descrever as formas de diagnóstico úteis para a classificação e tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda em Crianças e apresentar as implicações das técnicas de citomorfologia, citogenética, imunofenotipagem e citotóxica.	Foi possível perceber em relação ao hemograma, a contagem global de leucócitos na LLA em crianças pode estar diminuída, normal ou aumentada. diagnosticar-se LLA quando se obtém uma prova positiva para as técnicas de PAS.	O conhecimento acerca das formas de diagnóstico e da classificação da LLA em crianças é de suma importância para um diagnóstico precoce e com isso promover um tratamento eficaz.
ANNESLEY, C.E. et al. 2018.	The Evolution and Future of CAR T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	Descrever construções, resultados de ensaios clínicos, efeitos colaterais e direção futura da terapia com células T CAR em LLA-B.	A toxicidade grave e a eficácia pouco fiável em longo prazo como monoterapia impediram a passagem destas terapias para o tratamento inicial destas doenças. Com as células.	Acreditam que a imunoterapia com células T CAR, poderia, em última análise, substituir a quimioterapia convencional e o transplante de medula óssea.
Almeida, Simone et al. 2021	Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia	Discorrer sobre a LLA e descrever a imunoterapia com CAR-T, como inovação terapêutica	As altas taxas de remissão completa (42% até 100%) e parcial (28,5%) da LLA (r/r) tratadas com	A LLA é uma doença grave, de difícil tratamento e prognóstico reservado. A imunoterapia vêm

	linfoblástica aguda recidivada/refratária.	no tratamento da LLA de linhagem B	CAR-T, possibilitam um aumento considerável da sobrevida geral comparado a outros tratamentos convencionais.	se mostrando promissora à essa enfermidade, principalmente em casos de doença r/r se mostrado uma ferramenta poderosa que permite o foco específico de células malignas por meio de engenharia de células T.
AL MANSOUR, M.; AL FOHEIDI, M.; IBRAHIM, E./2020	Efficacy and safety of CAR-T cell therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis	Avaliar a eficácia da imunoterapia CAR-T em pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante.	Houve uma taxa de resposta global de 55,6% e uma taxa de remissão completa de 49% em pacientes tratados com terapia CAR-T.	A imunoterapia CAR-T mostrou-se eficaz em pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivante, mas também apresentou alguns efeitos colaterais graves.
CARVALHO, Á. S. R. et al. 2023	O papel das células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B: revisão sistemática	Avaliar a eficácia, segurança e aplicabilidade da terapia com células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). Metodologia: Trata-se de um estudo de revisão sistemática norteado pelo método PRISMA	Taxas elevadas de resposta foram observadas, com remissão completa e morfológica entre 40-100%. Ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau entre 80-85%, síndrome grave de 16-26% e efeitos neurotóxicos graves de 28-42% entre os pacientes, ainda que imunomediados e favoráveis à segurança da terapia.	A imunoterapia com células CAR-T demonstrou potente atividade antileucêmica, com um perfil de toxicidade bem definido e favorável à segurança da terapia, levando à aprovação de um produto de células CAR-T para tratamento da LLA-B recidiva/refratária.
SILVA, D.C.S, et al. 2021	Perfil Infanto-juvenil e Sobrevida de Pacientes com Leucemia Linfóide Aguda do Semiárido Brasileiro.	Identificar o perfil clínico e curva de sobrevida global em crianças portadoras LLA.	Verificou-se que 82,5% possuía idade ao diagnóstico até 10 anos, sendo o sexo feminino prevalente com prevalência de 65% do subtipo LLA-B.	Observou-se que mesmo na presença de alterações cromossômicas que são correspondentes ao mal prognóstico, os pacientes tiveram uma resposta favorável à conduta realizada a partir do protocolo GBTLI-99.
Abreu, Gabriella Morais; Sousa, S. C. D; Gomes. 2021.	Leucemia linfóide e mielóide: uma breve revisão narrativa.	Caracterizar as leucemias linfocíticas e mielocíticas, agudas e crônicas, com ênfase em suas respectivas peculiaridades.	LLA apresenta maior prevalência em crianças e como principal característica a proliferação rápida de células progenitoras hematopoiéticas malignas.	A leucemia linfocítica aguda acomete crianças de 2 a 5 anos, chegando a 80% dos casos, apresentando como principal característica alta proliferação celular com índice menor de diferenciação.
Schuster S. J. et al. 2019	Long-term follow-up of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients	Investigar a eficácia da terapia CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda	Dos pacientes avaliados, 39% alcançaram uma resposta completa duradoura e 59%	A terapia CAR-T mostrou-se eficaz e proporcionou remissões duradouras e sobrevivência em



	treated with tisagenlecleucel: durable remissions and long-term survival	recidivante/refratária em longo prazo.	tiveram sobrevivência em longo prazo.	longo prazo em pacientes com leucemia linfoblástica aguda recidivante/refratária.
YU, M. et al. 2023	Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Avaliar a eficácia e segurança da imunoterapia CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda refratária/recidivante.	A imunoterapia CAR-T mostrou-se eficaz, com uma taxa de resposta global de 76,0% e uma taxa de remissão completa de 61,8% em pacientes com leucemia linfoblástica aguda refratária/recidivante.	A imunoterapia CAR-T mostrou-se eficaz, com uma taxa de resposta global de 76,0% e uma taxa de remissão completa de 61,8% em pacientes com leucemia linfoblástica aguda refratária/recidivante.
Park et al. 2018	Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia	Apresentar dados sobre a eficácia e a segurança da terapia CAR-T cell em pacientes com LLA em estágios avançados	. A terapia CAR-T cell pode levar a remissões profundas e duradouras na LLA, com resposta sustentada em dois terços dos pacientes avaliados.	A terapia CAR-T cell é eficaz e segura no tratamento de pacientes com LLA em estágios avançados, levando a remissões prolongadas e sustentadas em uma proporção significativa
PEREIRA, V.C.; OLIVEIRA, P.A.F. 2019	Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer.	Realizar através de levantamento bibliográfico, o entendimento sobre métodos de terapia gênica e suas perspectivas futuras na cura do câncer.	Resultado esperado das terapias direcionadas por CD19 e pode ser controlada pela terapia de reposição de $\gamma$ -globulina. A aplasia persistente de células B resulta em um risco aumentado de infecções.	A perspectiva para a cura do câncer com células CART-T está em nível elevado motivando estudos e levando estudiosos a afirmar que em mais duas décadas teremos finalmente a cura do câncer.

Fonte: elaboração própria

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar a eficácia da imunoterapia com células CAR-T como terapia inovadora no tratamento de leucemia linfóide aguda recidivada em crianças. A análise dos artigos permitiu verificar que segundo (SILVA, *et al.*, 2021) a LLA é mais comum na infância, com o pico de incidência até os 5 anos representando 75% dos casos e apresentando cura entre 70% a 80% deles (SANTOS *et al.*, 2022). Um prognóstico favorável pode chegar a ter de 98 a 99% de chances de cura, principalmente quando o tratamento é realizado no estágio inicial, em que as células ainda não se tornaram resistentes às drogas utilizadas (CALDAS, *et al.*, 2021), suplementarmente a isso (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017) afirma que 25% dos casos apresentam recidiva após o tratamento de primeira linha, fato este que impulsiona as pesquisas para uma forma de tratamento mais eficaz.

(ANNESLEY *et al.*, 2018) evidencia que linfócitos T modificados do paciente expressando receptores antigênicos quiméricos (CAR-T) específicos para o reconhecimento de marcadores de células tumorais tem ganhado destaque, diante da nova terapia (WEBER, *et al.*, 2023) em seus estudos mostrou que após apenas uma infusão intravenosa induziu a remissão completa (RC) com taxa de 70-90%, contudo (PARK, *et al.*, 2018) em suas análises mostraram que, embora a expansão rápida de células CAR-T apresente altas taxas de remissão completa, isso pode nem sempre ser suficiente para prevenir recaídas, principalmente quando a carga tumoral é alta.

Apesar disso a eficácia do tratamento com células CAR-T vem apresentando achados positivos nos ensaios clínicos, evidenciando taxas de quase 95% de RC da doença (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017). Estudos expostos por (ALMEIDA *et al.*, 2021) apresentaram RC de 88%, destacando que após uma única infusão apresenta alta eficácia e viabilidade. Resultados semelhantes foram descritos por (CARVALHO, *et al.*, 2023) utilizando 15 pacientes pediátricos e adultos jovens e tendo como resultado 80% de taxa de remissão molecular em 01 mês, bem como o ensaio apresentado por (YU, M. *et al.* 2023) que com 159 pacientes com LLA-B, observou-se uma taxa de RC combinada de 92%.

Pacientes tratados com CAR-T CD19 em um espaço de tempo mais longo demonstraram claramente uma eficácia clínica sem precedentes desta abordagem em LLA-B recidivante/refratária, um ensaio clínico que tratou 57 pacientes apresentou uma taxa de RC foi de 93% inicialmente e de 79% após 12 meses (ANNESLEY *et al.*, 2018). Já (AL MANSOUR, M.; AL FOHEIDI, M.; IBRAHIM, E./2020) avaliou a eficácia durante um tempo médio de acompanhamento de 19,6 meses, os dados de resposta estavam disponíveis para 419 dos pacientes com LLA de células B, obtendo uma taxa combinada de RC de 49%.

Um estudo publicado por (PARK, *et al.*, 2018) em um seguimento mediano de 29 meses, obteve como resultado uma sobrevida livre de eventos mediana entre pacientes com baixa carga de doença de 10,6 meses, em comparação com 5,3 meses entre pacientes com alta carga de doença. A sobrevida global mediana entre pacientes com baixa carga de doença foi de 20,1 meses, em comparação com 12,4 meses entre pacientes com alta carga de doença.

Apesar dos avanços significativos na imunoterapia celular, à medida que a tecnologia avança para os ensaios clínicos, surgem novos desafios e são caracterizados padrões de toxicidade e falha anteriormente desconhecidos (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019), apresentando como principais efeitos adversos à síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a neurotoxicidade (CARVALHO, *et al.*, 2023), os eventos adversos graves relacionados ao tratamento mais comuns nos ensaios realizados por (Schuster S. J. *et al.* 2019) foram síndrome de liberação de citocinas e neutropenia febril.

A SLC ocorre a qualquer momento nas primeiras 2 semanas após uma infusão de células T CAR e seus sintomas clínicos incluem febre e hipotensão, com menor incidência de insuficiência respiratória, já a neurotoxicidade tem sido em alguns casos, um efeito adverso devastador observada com a terapia com células T CAR CD19 para LLA-B. O espectro da neurotoxicidade variou desde confusão leve e dificuldades em encontrar palavras até a progressão de uma encefalopatia com risco de vida e convulsões intratáveis (ANNESLEY *et al.*, 2018).

Avaliando o perfil de segurança da terapia com células T autólogas expressando o CAR 19, (PARK, *et al.*, 2018) observou a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas em 45 de 53 pacientes (85%) e efeitos neurotóxicos grave em 22 pacientes (42%). Um paciente morreu por falência de múltiplos órgãos e síndrome de liberação grave de citocinas no 5º dia de tratamento e foi considerado como não tendo tido resposta. Em contrapartida, em um ensaio clínico multicêntrico com 25 pacientes com LLA-B recidiva/refratária realizado por (CARVALHO, *et al.*, 2023), observou-se a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau em 80% dos pacientes (20 de 25) e neurotoxicidade grave (grau  $\geq 3$ ) em 28% (7 de 25 pacientes). Um paciente morreu por choque séptico no dia +17 de tratamento, após síndrome de liberação de citocinas grau 4 e neurotoxicidade que estava em



melhora clínica. Além desses o ensaio apresentado por (YU, M. *et al.* 2023) com 159 pacientes apresentou SLC grau  $\geq 3$  em 11,0% e neurotoxicidade em 2,0%.

Contudo a SLC pode ser considerado um marcador de qualidade do tratamento, indicando que o linfócito T foi ativado como esperado (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019). Ademais este efeito pode ser controlado através de imunossupressão utilizando corticoides como Tocilizumab, sem haver qualquer prejuízo na expansão das células T-CAR (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017), evidenciando que a tecnologia apesar de possuir efeitos colaterais se destaca em relação aos tratamentos convencionais, tendo em vista que os efeitos relatados são reversíveis e o CAR-T possui alta seletividade com a célula tumoral (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019).

Por outro lado (CARVALHO, *et al.*, 2023) ressalta que é preciso levar em consideração, outros pontos importantes à terapia, como o seu tempo desenvolvimento para fabricação das células e custos, aliado a esse pensamento (ANNESLEY *et al.*, 2018) afirmam que o principal fator que impede o CAR-T de se tornar atualmente o tratamento inicial da LLA-B refratária como monoterapia ainda é sua eficácia pouco fiável. Apesar disso (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017) acredita que, em alguns anos, a terapia celular com Células T-CAR poderá favorecer um grande número de pacientes graças ao seu alto potencial curativo, e à medida que estas barreiras são ultrapassadas, (ANNESLEY *et al.*, 2018) evidencia que, em última análise, essa nova terapia poderá substituir os tratamentos convencionais para a leucemia linfóide aguda.

#### 4. Considerações finais

A LLA é uma doença de alta incidência em crianças com seu auge até os 05 anos de idade, seus tratamentos principais se resumem a quimioterapia, geralmente seguida de um transplante de células-tronco, contudo aproximadamente 25% dos casos após o tratamento de primeira linha apresentam recidiva da neoplasia (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO, 2017).

Diante desse cenário manifesta-se a necessidade de inovações nas terapêuticas e avanços nos campos de pesquisa, com isso surge a imunoterapia conduzida com células CART-T, uma nova esperança para pacientes que se encontram sem perspectiva de evolução na doença.

As células CAR-T são direcionadas a antígenos encontrados nas células tumorais, permitindo uma maior seletividade do tratamento, contudo cabe ressaltar que o tratamento além de possuir um alto custo de produção, sua aplicação envolve efeitos colaterais importantes, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, apesar disso os estudos mostram uma taxa de 90% de remissão completa em pacientes reinfundidos com essas células (PEREIRA, OLIVEIRA, 2019).

Após exposto os prós e contras do novo tratamento no presente artigo, fica evidente que a utilização da terapia com células CAR-T para o tratamento da LLA infantil recidivada tem sido considerada uma abordagem promissora, com resultados animadores na viabilidade e na segurança do seu uso. Ademais é imprescindível o avanço nas pesquisas para que assim seja garantida a redução dos efeitos colaterais e para que se busque a ampliação no padrão de segurança, bem como diminuir o custo de produção para que dessa forma se torne mais acessível beneficiando cada vez um número maior de pacientes.

## Referências

ABREU, G. M.; DE SOUSA, S. C.; GOMES, E. V. Leucemia Linfoide e Mieloide: Uma breve revisão narrativa / Lymphoid and Myeloid Leukemia: A brief narrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 80666–80681, 13 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-333>

AL-MANSOUR, M.; AL-FOHEIDI, M.; IBRAHIM, E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. **Molecular and Clinical Oncology**, 29 jul. 2020. Disponível em: [10.3892/mco.2020.2103](https://doi.org/10.3892/mco.2020.2103)

ALMEIDA, S. A. DE et al. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. *Revista Médica de Minas Gerais*, 22 set. 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20210052>

ANNESLEY, C. E. et al. The Evolution and Future of CAR T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 103, n. 4, p. 591–598, 20 dez. 2018. Disponível em: [10.1002/cpt.950](https://doi.org/10.1002/cpt.950)

BROWN, P. A.; SHAH, B. Emerging Treatment Options for Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on CAR T-Cell Therapy. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 5S, p. 651–655, maio 2018. Disponível em: [10.6004/jnccn.2018.0048](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0048)

CALDAS, L. H. T. DE A. et al. Alterações orais da quimioterapia em pacientes infantojuvenis com leucemia linfoide aguda: Uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 9, n. 2, p. 133–150, 10 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25194/rebrasf.v9i2.1447>

CARVALHO, Á. S. R. et al. O papel das células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B: revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e4412642035–e4412642035, 5 jun. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i6.42035>

CAVALCANTE, M. S.; SANTANA ROSA, I. S.; TORRES, F. Leucemia linfoide aguda e seus principais conceitos. **Revista Científica FAEMA**, v. 8, n. 2, p. 151, 15 dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v8i2.578>

CRUZ, M. T.; MATEUS, D. M.; BORGES, O. Células T com Recetor de Antígeno Quimérico (CAR): Uma Nova Estratégia Imunoterapêutica. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 11, n. 2-3, p. 39–48, 14 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i2-3.219>

HÉLIO AISENBERG FERENHOF; ROBERTO FABIANO FERNANDES. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF DEMYSTIFYING THE LITERATURE REVIEW AS BASIS FOR SCIENTIFIC WRITING: SSF METHOD. **Revista ACB**, v. 21, n. 3, p. 550–563, 29 dez. 2016. Disponível em: <https://revista.acbsc.org.br/racb/article/view/1194>

FERLAY, J. et al. Cancer Statistics for the Year 2020: an Overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, 5 abr. 2021. Disponível em: [10.1002/ijc.33588](https://doi.org/10.1002/ijc.33588)  
HOFFBRAND, A. V.; MOSS, H. **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2018.

**Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

**Ações e Programas: controle do câncer 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas>.

IZU, M. et al. Cuidados de enfermagem com pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR02892>

LEVINE, B. L. et al. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 4, n. 4, p. 92–101, mar. 2017. Disponível em: [10.1016/j.omtm.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006)

MARINHEIRO, B. DO C. L. A. Terapia celular CAR-T. **repositorio.ul.pt**, 30 dez. 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/49779>

Marques AD, Szczepanik AP, Machado CA, Santos PN, Guimarães PR, Kalinke LP. Hematopoietic stem cell transplantation and quality of life during the first year of treatment. **Rev Lat Am Enfermagem**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2474.3065>

LISANDRA JULIANI MARTHO; GIOVANNA ROSA DEGASPERI; APARECIDA, C. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. **CuidArte, Enferm**, p. 168–173, 1 jan. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1027747>

MAUDE, S. L. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 5, p. 439–448, fev. 2018. Disponível em: [10.1056/NEJMoa1709866](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866)

NARDO, M. et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Review article: Cell therapy in solid tumors. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S78–S83, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.011>

PARK, J. H. et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 5, p. 449–459, fev. 2018. Disponível em: [10.1056/NEJMoa1709919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919)

PEREIRA, V. DA C.; OLIVEIRA, P. A. F. DE. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer / Definition of

cellular therapies with receptors of chemical antigens (CAR), t-cell receptors (TCR), and infiltrant tumor lymphocytes (TIL). Future perspectives for the cure of cancer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 1105–1124, 15 fev. 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1307>

SANTOS, J. DA S. et al. Diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda em crianças. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e39411919078, 13 jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i9.19078>

SCHUSTER, S. J. et al. Long-Term Follow-up of Tisagenlecleucel in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Analysis of Juliet Study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 3, p. S20–S21, mar. 2019. Disponível em: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)

SILVA, D.C.S, et al. PERFIL INFANTO-JUVENIL E SOBREVIDA DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA DO SEMIÁRIDO BRASILEIRO / INFANTO-YOUTH PROFILE AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA OF BRAZILIAN SEMI-ARID. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 25085–25093, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-286>

SOUZA, K. S. et al. Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e72891110372, 2 dez. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10372>

WEBER, F. et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 4, p. 13353–13369, 12 abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n4-054>

YU, M. et al. Efficacy and Safety of Dual-Targeting Chimeric Antigen Receptor-T Therapy for Relapsed or Refractory B Cell Lymphoid Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Human Gene Therapy**, v. 34, n. 5-6, p. 192–202, 1 mar. 2023. Disponível em: [10.1089/hum.2022.183](https://doi.org/10.1089/hum.2022.183)