FACULDADE DE COLÍDER – FACIDER
MANTIDA PELA UNIÃO DAS FACULDADES DE MATO GROSSO - UNIFAMA

WENDRILL KOVALSKI CEBRIAN

TERAPIA CAR-T COMO ALTERNATIVA PROMISSORA NO TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN DE CÉLULAS B REFRATÁRIOS

COLÍDER
2026

WENDRILL KOVALSKIO CEBRIAN

TERAPIA CAR-T COMO ALTERNATIVA PROMISSORA NO TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN DE CÉLULAS B REFRATÁRIOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Corpo Docente da Faculdade de Colíder - FACIDER, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora:
Profa. Ma. Adelair Mendes Conceição

Coorientador:
Prof. Esp. Saulo Gallina

Colíder, MT
2026

WENDRILL KOVALSKI CEBRIAN

TERAPIA CAR-T COMO ALTERNATIVA PROMISSORA NO TRATAMENTO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN DE CÉLULAS B REFRATÁRIOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Corpo Docente da Faculdade de Colíder - FACIDER, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Enfermeiro.

Aprovado em 29 de outubro de 2026, com nota _____, _____, pela banca examinadora.

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Ma. Adelair Mendes Conceição - Orientadora
UNIFAMA

_____

Prof. Esp. Saulo Gallina - Coorientador
UNIFAMA

_____

Profa. Esp. Silvana Carrara - Coordenadora do Curso de Enfermagem
UNIFAMA

Colíder
2026

RESUMO

Os linfomas não Hodgkin de células B constituem um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas, com diferentes características clínicas e biológicas, podendo evoluir com recidiva ou resistência aos tratamentos convencionais. Nesse cenário, a terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) direcionadas ao CD19 tem se destacado como uma estratégia inovadora no tratamento de pacientes com doença refratária. Trata-se de uma revisão bibliográfica, de natureza qualitativa e descritiva, realizada por meio da análise de artigos científicos e fontes institucionais relacionadas ao tema. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e aplicações clínicas da terapia CAR-T anti-CD19 no tratamento dos linfomas não Hodgkin de células B refratários. Foram considerados estudos relacionados à utilização da terapia CAR-T, seus resultados clínicos, taxas de resposta, sobrevida e principais eventos adversos. As evidências demonstraram que diferentes produtos CAR-T, como axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel e lisocabtagene maraleucel, apresentam elevada atividade antitumoral, com expressivas taxas de resposta objetiva e resposta completa, inclusive em pacientes submetidos a múltiplas linhas de tratamento e com características prognósticas desfavoráveis. Estudos como ZUMA-1, ZUMA-5, ZUMA-7, JULIET e TRANSCEND evidenciaram respostas duradouras em diferentes subtipos de linfomas de células B, embora os resultados variem conforme o produto utilizado, o perfil dos pacientes e o momento da intervenção. Entre as principais limitações da terapia destacam-se a síndrome de liberação de citocinas, a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, citopenias e infecções, além da complexidade de produção, necessidade de centros especializados e elevado custo. Conclui-se que a terapia CAR-T anti-CD19 representa uma alternativa terapêutica promissora e de grande relevância para pacientes com linfomas não Hodgkin de células B refratários, apresentando potencial para proporcionar respostas profundas e prolongadas. Entretanto, as toxicidades e as limitações relacionadas ao acesso e à complexidade do tratamento reforçam a necessidade de pesquisas contínuas para aprimorar sua segurança, eficácia e aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Linfoma não Hodgkin; Linfoma de células B; Terapia CAR-T; CD19; Imunoterapia; Doença refratária.

ABSTRACT

B-cell non-Hodgkin lymphomas comprise a heterogeneous group of hematological malignancies with different clinical and biological characteristics, which may progress with relapse or resistance to conventional treatments. In this context, therapy with T cells expressing chimeric antigen receptors (CAR-T) directed against CD19 has emerged as an innovative strategy for the treatment of patients with refractory disease. This is a bibliographic review of a qualitative and descriptive nature, conducted through the analysis of scientific articles and institutional sources related to the topic. The present study aimed to analyze the scientific evidence regarding the efficacy, safety, and clinical applications of anti-CD19 CAR-T therapy in the treatment of refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. Studies addressing the use of CAR-T therapy, clinical outcomes, response rates, survival, and major adverse events were considered. The evidence demonstrated that different CAR-T products, such as axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagene autoleucel, and lisocabtagene maraleucel, show high antitumor activity, with significant objective and complete response rates, including in patients who have undergone multiple lines of treatment and have unfavorable prognostic characteristics. Studies such as ZUMA-1, ZUMA-5, ZUMA-7, JULIET, and TRANSCEND demonstrated durable responses in different subtypes of B-cell lymphomas, although outcomes varied according to the product used, patient profile, and timing of intervention. The main limitations of this therapy include cytokine release syndrome, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, cytopenias, and infections, as well as production complexity, the need for specialized centers, and high treatment costs. It is concluded that anti-CD19 CAR-T therapy represents a promising and highly relevant therapeutic alternative for patients with refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas, with the potential to provide deep and durable responses. However, treatment-related toxicities and limitations associated with access and treatment complexity reinforce the need for continued research to improve its safety, efficacy, and clinical applicability.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; B-cell lymphoma; CAR-T therapy; CD19; Immunotherapy; Refractory disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-1BB (CD137)	Molécula coestimulatória das células T, também denominada CD137
BCMA	Antígeno de maturação de células B
B-ALL	Leucemia linfoblástica aguda de células B
BELINDA	Nome do estudo clínico que avaliou o tisagenlecleucel em linfoma agressivo de células B
BL	Linfoma de Burkitt
BTKi	Inibidores da tirosina quinase de Bruton
CAR	Receptor quimérico de antígeno
CAR-T	Células T com receptor quimérico de antígeno
CD	Grupo de diferenciação
CD3	Grupo de diferenciação 3, associado ao complexo do receptor das células T
CD4	Grupo de diferenciação 4, marcador de células T auxiliares
CD8	Grupo de diferenciação 8, marcador de células T citotóxicas
CD19	Grupo de diferenciação 19, molécula de superfície celular utilizada como alvo em terapias CAR-T
CD28	Grupo de diferenciação 28, molécula com função coestimulatória das células T
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
CRP	Proteína C reativa
CRS	Síndrome de liberação de citocinas
CTL019	Denominação originalmente utilizada para o produto tisagenlecleucel
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DLBCL	Linfoma difuso de grandes células B
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos
FL	Linfoma folicular
GCBDLBCL	Linfoma difuso de grandes células B do tipo centro germinativo
GLOBOCAN	Base de dados global de incidência e mortalidade por câncer da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
HR	Razão de risco
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICANS	Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgG4	Subclasse 4 da imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

IL-6	Interleucina 6
IPI	Índice Prognóstico Internacional
JULIET	Nome do estudo clínico que avaliou o tisagenlecleucel em linfoma difuso de grandes células B
liso-cel	Abreviação de lisocabtagene maraleucel
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MCL	Linfoma de células do manto
MZL	Linfoma da zona marginal
NK	Células natural killer (células exterminadoras naturais)
OX40	Molécula coestimulatória das células T, também conhecida como CD134
P	Valor de probabilidade (p-valor)
scFv	Fragmento variável de cadeia única
tisa-cel	Abreviação de tisagenlecleucel
TCR	Receptor de células T
TP53	Gene que codifica a proteína tumoral p53
TRANSCEND	Nome do estudo clínico que avaliou o lisocabtagene maraleucel em linfomas de grandes células B
vs.	Versus, utilizado para indicar comparação entre dois grupos
ZUMA-1	Nome do estudo clínico que avaliou o axicabtagene ciloleucel em linfomas de grandes células B
ZUMA-5	Nome do estudo clínico que avaliou o axicabtagene ciloleucel em linfomas indolentes
ZUMA-7	Nome do estudo clínico que avaliou o axicabtagene ciloleucel em pacientes com linfoma de grandes células B recidivado ou refratário
axi-cel	Abreviação de axicabtagene ciloleucel
brexu-cel	Abreviação de brexucabtagene autoleucel

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 OBJETIVOS 2
1.2 OBJETIVOS GERAIS 2
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 2
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO 2
2 DESENVOLVIMENTO 4
3 METODOLOGIA 13
4 DISCUSSÃO 14
5 CONCLUSÕES 15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 18

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um conjunto heterogêneo de doenças caracterizadas pela transformação maligna dos linfócitos. Apesar de compartilharem essa origem, essas neoplasias apresentam diferenças importantes quanto ao comportamento clínico, à evolução, ao prognóstico e às possibilidades terapêuticas. Essa diversidade torna necessária a organização dos LNH em categorias mais amplas, permitindo uma melhor compreensão das características compartilhadas e das particularidades de cada grupo (Haller, 1984).

Entre os diferentes subtipos de LNH, os linfomas de células B ocupam posição de destaque nas pesquisas clínicas e biológicas. O avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos nessas neoplasias tem contribuído para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais direcionadas. Tanto nos linfomas de comportamento indolente quanto naqueles de evolução agressiva, uma parcela significativa dos pacientes pode alcançar a cura após o tratamento inicial baseado em quimioimunoterapia (Mancuso et al., 2022).

Apesar dos avanços no tratamento, uma parcela dos pacientes com LNH apresenta resposta insuficiente, limitada ou apenas temporária à terapia inicial. Esses casos são classificados como doença primariamente refratária e continuam representando um desafio relevante na abordagem dos linfomas malignos. Nesse contexto, diferentes estudos têm investigado marcadores moleculares potencialmente associados à refratariedade, buscando possibilitar a identificação precoce dos pacientes com maior risco de resistência ao tratamento e, consequentemente, contribuir para a descoberta de novos alvos terapêuticos. Paralelamente, novas estratégias vêm sendo estudadas com o propósito de melhorar os resultados clínicos e o prognóstico, geralmente desfavorável, desses pacientes (Tarella et al., 2014).

Entre as estratégias terapêuticas desenvolvidas nos últimos anos, destaca-se a terapia com células T que expressam receptores de antígeno quimérico (CAR-T). Essa modalidade de imunoterapia tem sido utilizada em neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias e apresenta resultados clínicos promissores. Nesse contexto, as células T geneticamente modificadas para expressar receptores CAR direcionados ao antígeno CD19 demonstraram atividade terapêutica relevante em diferentes neoplasias hematológicas, incluindo os linfomas de células B e a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) (Wang et al., 2024).

1.1 OBJETIVOS

1.2 OBJETIVOS GERAIS

Analisar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia, segurança e aplicações clínicas da terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) direcionadas ao CD19 no tratamento dos linfomas não Hodgkin de células B refratários.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os principais aspectos biológicos e clínicos dos linfomas não Hodgkin de células B, com ênfase nos mecanismos relacionados à origem e progressão dessas neoplasias;
- Apresentar os principais tratamentos utilizados nos linfomas não Hodgkin de células B e suas limitações nos casos de doença refratária;
- Descrever o funcionamento da terapia CAR-T anti-CD19, incluindo as etapas de coleta, modificação genética, expansão e reinfusão das células T;
- Identificar os principais produtos de terapia CAR-T anti-CD19 utilizados no tratamento dos linfomas de células B e suas respectivas características;
- Analisar os resultados dos principais estudos clínicos relacionados à terapia CAR-T, considerando taxas de resposta, resposta completa, sobrevida e duração da resposta terapêutica;
- Avaliar os principais eventos adversos associados à terapia CAR-T, com destaque para a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS);
- Comparar, quando possível, os resultados da terapia CAR-T com estratégias terapêuticas convencionais utilizadas em pacientes com linfomas de células B ou refratários;
- Discutir as principais limitações, desafios e perspectivas futuras relacionadas à utilização da terapia CAR-T no tratamento dos linfomas não Hodgkin de células B.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente trabalho está estruturado em cinco partes principais, organizadas de forma a apresentar inicialmente a contextualização dos linfomas não Hodgkin de células B e,

posteriormente, aprofundar a discussão sobre a terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) como alternativa terapêutica para casos refratários.

A Introdução apresenta a contextualização do tema, abordando de maneira geral os linfomas não Hodgkin, com destaque para os linfomas de células B, além de introduzir a terapia CAR-T e sua relevância no tratamento das neoplasias hematológicas. Nessa seção também são apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos que orientam o desenvolvimento do estudo.

O Desenvolvimento aborda os principais aspectos relacionados aos linfomas não Hodgkin de células B, incluindo sua origem, classificação, mecanismos biológicos envolvidos na formação das células B e os processos de hipermutação somática e recombinação de troca de classe. Em seguida, são apresentados os tratamentos convencionalmente utilizados e as dificuldades encontradas diante de doenças refratárias. Posteriormente, o trabalho aprofunda-se na terapia CAR-T anti-CD19, descrevendo seu mecanismo de ação, etapas de produção e os principais produtos terapêuticos utilizados na prática clínica. Também são analisados os resultados de estudos clínicos relevantes, como ZUMA-1, ZUMA-5, ZUMA-7, JULIET, TRANSCEND e BELINDA, considerando aspectos relacionados à eficácia, resposta terapêutica, sobrevida e segurança.

A Metodologia descreve os procedimentos adotados para a realização da pesquisa, caracterizada como uma revisão bibliográfica. Nessa etapa são apresentados a questão norteadora, as bases utilizadas para a busca bibliográfica, os critérios de inclusão e exclusão e as etapas empregadas para seleção, análise e síntese das evidências científicas relacionadas à terapia CAR-T anti-CD19.

A Discussão realiza uma análise crítica e integrada dos principais resultados encontrados na literatura, relacionando as evidências sobre eficácia e segurança da terapia CAR-T com as limitações dos tratamentos convencionais. São discutidos também os diferentes resultados observados entre os produtos CAR-T e os estudos clínicos analisados, bem como as principais complicações associadas ao tratamento, especialmente a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS). Além disso, são abordadas as limitações atuais da terapia e suas perspectivas futuras.

Por fim, a Conclusão reúne os principais achados obtidos ao longo da revisão, destacando o potencial da terapia CAR-T anti-CD19 no tratamento dos linfomas não Hodgkin de células B refratários. Também são ressaltados os desafios relacionados à segurança, à

complexidade do tratamento, ao acesso à terapia e à necessidade de novas pesquisas que contribuam para ampliar sua eficácia e aplicabilidade clínica.

2. DESENVOLVIMENTO

O linfoma não Hodgkin (LNH) consiste em um amplo espectro de tumores malignos dos tecidos linfoides, derivados da expansão clonal de células B (85–90%), células T ou células natural killer (NK). Os linfomas de células B podem surgir em qualquer estágio do desenvolvimento normal das células B, porém grande parte deles tem origem no centro germinativo. Durante a reação do centro germinativo, duas modificações distintas no DNA das células B alteram o receptor dessas células: hipermutação somática e recombinação de troca de classe. Esses processos são cruciais para a geração da diversidade de anticorpos e para a resposta imunológica normal, mas são propensos a erros podendo causar danos ao DNA, contribuindo para o desenvolvimento do linfoma (Silkenstedt et al, 2024).

Dentro desse contexto, os principais subtipos de linfomas de não Hodgkin de células B incluem o Linfoma de Burkitt (LB), o Linfoma difuso de grandes células B do tipo centro germinativo (LDGCB-CG), o Linfoma folicular (LF), o Linfoma de células do manto (LCM), o Linfoma da zona marginal (LZM) e o Linfoma linfoplasmocítico / Macroglobulinemia de Waldenström (Silkenstedt et al, 2024).

Dados mais recentes do GLOBOCAN indicaram que 509.600 novos casos de LNH foram diagnosticados em todo o mundo em 2018, correspondendo a 2,8% dos diagnósticos de câncer em escala global. Padronizando o risco global por idade para LNH foi de 6,7 entre homens e 4,7 entre mulheres, representando um risco cumulativo ao longo da vida de 0,72% para homens e 0,35% para mulheres. A distribuição de casos em países com alto e baixo/médio índice de desenvolvimento humano foi, respectivamente, de 7,8/100.000 e 4,3/100.000 entre homens, e de 5,6/100.000 e 2,9/100.000 entre mulheres (Thandra et al, 2021)

Além da relevância clínica dos linfócitos e da incidência global do linfoma não Hodgkin, é importante compreender o papel do centro germinativo na maturação das células B. O centro germinativo é o local de seleção e maturação das células B, formado nos órgãos linfoides secundários em resposta à infecção e à imunização. Nesse microambiente estromal único, ocorre a maturação da afinidade e a diversificação dos anticorpos por meio de ciclos repetitivos de exposição ao antígeno e hipermutação somática das regiões variáveis dos genes das imunoglobulinas (Ig). Durante esse processo, as células B migram entre compartimentos

microanatômicos distintos dentro do centro germinativo em ciclos iterativos de seleção clonal, culminando na diferenciação em células efetoras da resposta imune humoral (Gars et al., 2020).

Dando continuidade ao processo de maturação das células B no centro germinativo, essa estrutura dos órgãos linfoides é a principal responsável pela diversificação dos genes de imunoglobulina em células B ativadas por antígeno por meio da hipermutação somática, permitindo a geração de anticorpos de alta afinidade. Além disso, a maioria dessas células também passa pelo processo de recombinação de troca de classe, possibilitando a produção de anticorpos com funções efetoras especializadas (Klein e Dalla-Favera, 2008).

Os processos de hipermutação somática e recombinação de troca de classe pelas quais passam os linfócitos B ocorrem principalmente no centro germinativo e têm como objetivo aumentar a afinidade e modificar as propriedades biológicas das imunoglobulinas, sem alterar a especificidade pelo antígeno (CHI, LI e QIU, 2020). A hipermutação somática é um processo de grande importância no desenvolvimento das células B estimulada pela presença de antígeno, criando linfócitos B que expressam receptores de anticorpos de alta afinidade (Schatorjé et al, 2014).

Dando seguimento à diversificação das imunoglobulinas pelas células B, no processo de recombinação de troca de classe os genes da região constante da cadeia pesada das imunoglobulinas são reorganizados, permitindo que uma célula B mude de um tipo de anticorpo para outro. Os principais isotipos incluem IgM e IgD, que não passam por troca de classe, e IgG, IgA e IgE, produzidos após essa recombinação, cada um com funções específicas na defesa do organismo. A mudança de isotipo ocorre em resposta a citocinas presentes no microambiente ao redor da célula B, geralmente liberadas por células T auxiliares próximas, permitindo que as células B adaptem sua resposta aos sinais ambientais gerados pela presença de patógenos e produzam o tipo de anticorpo mais adequado para combater cada infecção (Cooper e Jacobson, 2019).

No tratamento do LNH, diversas abordagens terapêuticas são empregadas como a quimioterapia onde utiliza medicamentos anticâncer (citotóxicos) para destruir células cancerosas, sendo um dos principais tratamentos para o LNH. Outro tratamento seria os medicamentos-alvo para o câncer que atuam atacando diferenças nas células cancerosas que ajudam seu crescimento e sobrevivência. Existem muitos tipos diferentes de medicamentos-alvo como o rituximabe, alguns medicamentos-alvo também são utilizados como um tipo de imunoterapia, que pode ser utilizado junto com a quimioterapia onde é chamado de quimioimunoterapia. Esteroides como a prednisolona e a dexametasona também podem ser

usados no tratamento, um outro tratamento é a radioterapia que utiliza raios de alta energia, semelhantes aos raios X, para destruir células cancerosas e o transplante de células-tronco que pode ser indicado se o LNH voltar e for necessário mais tratamento, ou em alguns linfomas de alto risco como parte do tratamento inicial (American Cancer Society, 2025).

Apesar dos avanços na eficácia dos tratamentos disponíveis para o LNH, uma parcela de pacientes apresenta resposta fraca ou transitória ao tratamento inicial, caracterizando a doença refratária primária. Essa condição continua sendo um desafio no manejo do linfoma maligno. Diversos estudos investigam marcadores moleculares associados à refratariedade, que podem permitir tanto o diagnóstico precoce quanto a identificação de novos alvos terapêuticos. Além disso, estão sendo exploradas opções alternativas de tratamento para melhorar o desfecho geralmente desfavorável desses pacientes com LNH refrátario (Tarella et al., 2014).

Segundo o dicionário de termos do Instituto Nacional do Câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE) um câncer refratário é quando a doença não responde ao tratamento, que pode ser resistente desde o início do tratamento ou pode tornar-se resistente durante o tratamento, pode ser chamado de câncer resistente. Já a recidiva é o retorno de uma doença ou dos sinais e sintomas de uma doença após um período de melhora. Embora tenham ocorrido avanços importantes no tratamento nas últimas três décadas, especialmente com o uso da imunoterapia combinada, muitos pacientes ainda apresentam recidiva da doença ou não respondem adequadamente ao tratamento. No linfoma não Hodgkin (LNH), a resistência ao rituximabe e os casos de doença refratária ou recorrente continuam sendo desafios atuais e emergentes (Chao, 2013).

No contexto do LNH, apesar dos avanços terapêuticos, ainda existem limitações importantes no tratamento de formas mais agressivas e recidivadas da doença. No linfoma agressivo de células B recidivado ou refratário, a cura pode ser alcançada em um grupo de pacientes com boas condições clínicas por meio da quimioterapia de resgate seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas após quimioterapia em altas doses. No entanto, em pacientes inelegíveis ao transplante ou que apresentam recaída após o procedimento, a taxa de resposta global aos tratamentos subsequentes permanece em torno de 20% a 30%, com sobrevida global mediana de aproximadamente 6 meses. Nesse cenário de prognóstico desfavorável, o desenvolvimento da terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) anti-CD19 representou uma mudança significativa no tratamento das neoplasias malignas de células B. Devido às elevadas taxas de resposta e à duração dessas respostas, previamente não observadas em pacientes de alto risco, a terapia

CAR-T anti-CD19 passou a ser considerada uma opção padrão para pacientes com LNH agressivo recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de tratamento (Denlinger, Bond e Jaglowski, 2022).

A terapia com células CAR-T baseia-se na modificação genética das células T para expressarem receptores quiméricos de antígeno (CAR), proteínas capazes de reconhecer antígenos específicos nas células tumorais e de ativar os sinais primário e coestimulatórios das células T. Dessa forma, as células T passam a identificar e destruir as células malignas, desencadeando uma resposta imunológica direcionada contra o câncer. No caso das neoplasias de células B, o antígeno CD19, presente tanto em células B normais quanto em células malignas, tornou-se um dos principais alvos da terapia CAR-T, sendo utilizado no tratamento de leucemias e linfomas originados dessas células (Ye et al., 2025).

O tratamento com células CAR-T inicia-se com a coleta das células T do paciente por meio de aférese. Em seguida, essas células são geneticamente modificadas em laboratório para expressarem receptores quiméricos de antígeno (CARs) em sua superfície, conferindo-lhes a capacidade de reconhecer proteínas específicas presentes nas células cancerígenas. Após essa modificação, as células CAR-T são cultivadas e expandidas até atingir um número suficiente para a terapia, sendo então reinfundidas no paciente por infusão intravenosa. Essa abordagem permite que as células T identifiquem e destruam de forma direcionada as células tumorais, além de manterem-se ativas por períodos prolongados, garantindo uma resposta imunológica sustentada contra o câncer (Cancer Research UK, 2024).

A terapia com células CAR-T prossegue com a obtenção dos leucócitos do paciente por leucaférese, procedimento que separa os glóbulos brancos do sangue total por centrifugação contínua ou em gradiente de densidade. As células T virgens são então estimuladas por interações que mimetizam a ativação fisiológica realizada por células dendríticas, envolvendo o receptor de células T (TCR), o complexo principal de histocompatibilidade e moléculas coestimuladoras como CD28, 4-1BB e OX40. Para a introdução do gene que codifica o receptor quimérico de antígeno, podem ser empregados métodos virais ou não virais, incluindo vetores retrovirais e lentivirais, eletroporação de DNA nu e sistemas de transposons/transposases. Após a modificação genética, as células CAR-T são expandidas em cultura, utilizando recipientes de maior capacidade conforme aumenta o número celular (VORMITTAG et al, 2018).

Atualmente, quatro terapias CAR-T anti-CD19 receberam aprovação da FDA para o tratamento de linfomas não Hodgkin de células B e leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, que são o tisagenlecleucel, axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel e

lisocabtagene maraleucel, todas mostrando eficácia clínica significativa em pacientes com doença refratária ou recidivada (Linguanti et al., 2022).

Entre as terapias CAR-T aprovadas, o tisagenlecleucel (anteriormente conhecido como CTL019) é uma célula CAR-T de segunda geração direcionada ao antígeno CD19, presente exclusivamente em células B, incluindo células malignas na leucemia linfoblástica aguda (LLA) e no linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Sua estrutura combina um fragmento de anticorpo de cadeia única murino que reconhece o CD19 com os domínios intracelulares de sinalização 4-1BB (CD137) e CD3 zeta. Enquanto o CD3 zeta promove a ativação das células T e sua atividade antitumoral, o 4-1BB potencializa a expansão e a persistência do tisagenlecleucel. Após a infusão, o receptor CAR se liga às células que expressam CD19, desencadeando sinais que ativam e expandem as células T, resultando na destruição das células-alvo e na manutenção prolongada da resposta terapêutica (CADTH, 2019).

Outro CAR-T aprovado, o axicabtagene ciloleucel (Yescarta), é uma imunoterapia autóloga com células T geneticamente modificadas direcionada ao CD19, que se liga tanto às células B malignas quanto às células B normais que o expressam. Após o engajamento com as células-alvo, os domínios coestimulatórios CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização intracelular, promovendo a ativação e proliferação das células T, o desenvolvimento de funções efetoras e a secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, culminando na destruição das células que expressam CD19. O axicabtagene ciloleucel é administrado em dose única, em uma bolsa de infusão personalizada para cada paciente (CADTH, 2024).

Outra terapia CAR-T anti-CD19 aprovada é o brexucabtagene autoleucel (Tecartus), uma imunoterapia autóloga com células T geneticamente modificadas que se liga tanto às células B malignas quanto às células B normais que expressam CD19. Após o reconhecimento das células-alvo, os domínios coestimulatórios CD28 e CD3-zeta ativam cascatas de sinalização intracelular, promovendo a ativação e proliferação das células T, o desenvolvimento de funções efetoras e a secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, resultando na destruição eficiente das células que expressam CD19 (CADTH, 2021).

Por fim, o lisocabtagene maraleucel é uma imunoterapia autóloga com células T geneticamente modificadas e direcionadas ao CD19, composta por células T CD4 e CD8 na proporção de 1:1, infundidas separadamente de forma sequencial. Para sua produção, as células T do paciente são coletadas por leucoaférese, sendo as populações CD4+ e CD8+ purificadas, ativadas e transduzidas separadamente ex vivo com um vetor incompetente para replicação, permitindo a expressão de um CAR composto por um fragmento variável de

cadeia única (scFv) anti-CD19, região de dobradiça IgG4, domínio transmembrana CD28, domínio coestimulatório 4-1BB e domínio de ativação CD3 zeta. A sinalização mediada por CD3 zeta inicia a ativação das células T e a atividade antitumoral, enquanto o 4-1BB promove maior expansão e persistência do lisocabtagene maraleucel. Após a transdução, as células são expandidas em cultura, lavadas, formuladas em suspensão e criopreservadas separadamente (Food and Drug Administration, 2022).

No estudo ZUMA-1, que incluiu 111 pacientes com linfoma de grandes células B refratário, a fabricação do axi-cel foi bem-sucedida em 110 pacientes (99%), e o tratamento foi efetivamente administrado a 101 deles (91%). A taxa de resposta objetiva foi de 82%, com 54% dos pacientes atingindo resposta completa. Após um acompanhamento mediano de 15,4 meses, 42% dos pacientes mantinham resposta, sendo 40% em resposta completa, e a sobrevida global em 18 meses foi de 52%. Quanto à segurança, os eventos adversos de grau 3 ou superior mais frequentes foram neutropenia (78%), anemia (43%) e trombocitopenia (38%). Síndrome de liberação de citocinas grave ocorreu em 13% dos pacientes e eventos neurológicos graves em 28%. Durante o tratamento, ocorreram três óbitos. Contudo, os resultados demonstraram que a terapia CAR-T com axi-cel promove respostas duradouras, embora esteja associada a eventos adversos significativos, principalmente mielossupressão, síndrome de liberação de citocinas e toxicidades neurológicas. (Neelapu et al, 2017).

Entre 20 de junho de 2017 e 16 de julho de 2020, 153 pacientes foram incluídos no estudo ZUMA-5 e submetidos à leucaférese, com fabricação bem-sucedida do axicabtagene ciloleucel para todos os pacientes. Até a data de corte (14 de setembro de 2020), 148 pacientes haviam recebido a infusão, sendo 124 (84%) com linfoma folicular e 24 (16%) com linfoma da zona marginal. O acompanhamento mediano foi de 17,5 meses. Na análise primária (n = 104), 96 pacientes (92%) apresentaram resposta global e 77 (74%) alcançaram resposta completa. Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns foram citopenias (70%) e infecções (18%). Síndrome de liberação de citocinas de grau ≥3 ocorreu em 7% dos pacientes, e eventos neurológicos de grau 3 ou 4 em 19%. Eventos adversos graves ocorreram em 50% dos pacientes. Houve quatro mortes (3%) relacionadas a eventos adversos, incluindo uma relacionada ao tratamento por falência de múltiplos órgãos. Assim o estudo, ZUMA-5, demonstrou que o axicabtagene ciloleucel apresentou altas taxas de resposta duradoura e um perfil de segurança considerado manejável em linfoma não Hodgkin indolente recidivado ou refratário (Jacbson et al, 2022)

Dando continuidade aos achados de eficácia e segurança, o estudo ZUMA-7, contou com 180 pacientes com linfoma de grandes células B refratário ou recidivado em até 12 meses

após quimioimunoterapia de primeira linha foram randomizados para receber axicabtagene ciloleucel, enquanto 179 receberam tratamento padrão. O estudo demonstrou superioridade do axi-cel em relação ao desfecho primário de sobrevida livre de eventos. Após um acompanhamento mediano de 24,9 meses, a mediana de sobrevida livre de eventos foi de 8,3 meses no grupo axi-cel e de 2,0 meses no grupo controle, com taxas em 24 meses de 41% e 16%, respectivamente. A taxa de resposta foi de 83% no grupo axi-cel e 50% no grupo padrão, enquanto a resposta completa foi de 65% versus 32%. Na análise interina, a sobrevida global em dois anos foi de 61% no grupo axi-cel e 52% no grupo controle. Quanto à segurança, eventos adversos de grau ≥3 ocorreram em 91% dos pacientes tratados com axi-cel e em 83% do grupo controle. Síndrome de liberação de citocinas de grau ≥3 ocorreu em 6% dos pacientes, e eventos neurológicos graves em 21%, sem mortes relacionadas a esses eventos. Por fim, os resultados mostraram que a terapia com células CAR-T (axi-cel) melhorou significativamente a sobrevida livre de eventos e as taxas de resposta em comparação ao tratamento padrão, com um perfil de toxicidade compatível com o esperado para essa terapia (Locke et al, 2022).

Prosseguindo nas evidências clinicas das terapias CAR–T, cita-se o estudo internacional JULIET, envolvendo 93 pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário não elegíveis para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ou com progressão da doença após o procedimento, foi avaliada a eficácia do tisagenlecleucel. O acompanhamento mediano após a infusão foi de 14 meses. A melhor taxa de resposta global foi de 52%, com 40% dos pacientes alcançando resposta completa e 12% resposta parcial, sendo os resultados consistentes entre os subgrupos prognósticos avaliados. Entre os respondedores, a sobrevida livre de recaída estimada em 12 meses foi de 65%, chegando a 79% entre aqueles com resposta completa. Quanto à segurança, os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais frequentes incluíram síndrome de liberação de citocinas (22%), citopenias persistentes por mais de 28 dias (32%), infecções (20%), neutropenia febril (14%) e eventos neurológicos (12%). Três pacientes morreram devido à progressão da doença nos primeiros 30 dias após a infusão, sem mortes atribuídas ao tisagenlecleucel ou a toxicidades como síndrome de liberação de citocinas ou edema cerebral. Sendo assim, o estudo demonstrou que o tisagenlecleucel induz altas taxas de resposta e respostas duradouras em pacientes com doença avançada, com um perfil de segurança considerado manejável (Shuster et al, 2019).

Seguindo a avaliação das terapias CAR-T em linfomas de células B , o estudo TRANSCEND incluiu 344 pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB),

incluindo subtipos de alto risco como linfoma de “duplo” ou “triplo impacto”, LDGCB transformado, linfoma primário de células B do mediastino e linfoma folicular grau 3B, submetidos à leucoaférese para produção de lisocabtagene maraleucel (liso-cel). Desses, 269 pacientes receberam pelo menos uma infusão. A população havia recebido mediana de três linhas prévias de tratamento, com 97% recebendo duas ou mais, 42% tinham ≥65 anos, 67% apresentavam doença refratária e 3% envolvimento secundário do sistema nervoso central. Na análise de eficácia (256 pacientes), a taxa de resposta objetiva foi de 73% (IC 95%: 66,8–78,0) e a taxa de resposta completa de 53% (IC 95%: 46,8–59,4), demonstrando elevada atividade antitumoral em uma população amplamente pré-tratada e de alto risco. Quanto à segurança, os eventos adversos de grau ≥3 mais frequentes foram neutropenia (60%), anemia (37%) e trombocitopenia (27%). Síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos ocorreram em 42% e 30% dos pacientes, sendo de grau ≥3 em 2% e 10%, respectivamente. Toxicidade limitante de dose ocorreu em 6%, incluindo um óbito relacionado a dano alveolar difuso após dose elevada. Em amplo espectro, o liso-cel apresentou altas taxas de resposta objetiva, com baixa incidência de síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos graves, indicando perfil de eficácia e segurança favorável em pacientes com LDGCB recidivado ou refratário, incluindo subtipos de alto risco, sendo avaliado ainda em linhas terapêuticas mais precoces e outras neoplasias de células B. (Abramson et al, 2020).

Continuando com os achados clínicos, o estudo BELINDA incluiu 322 pacientes com linfoma agressivo refratário ou com progressão da doença em até 12 meses após a primeira linha de terapia, randomizados para receber tisagenlecleucel ou tratamento padrão. No início do estudo, o grupo tisagenlecleucel apresentou maior proporção de linfomas de alto grau (24,1% vs. 16,9%) e de pacientes com IPI ≥ 2 (65,4% vs. 57,5%). No grupo tisagenlecleucel, 95,7% receberam a terapia celular, enquanto no grupo padrão 32,5% foram submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. O tempo mediano entre leucaférese e infusão foi de 52 dias. Quanto aos desfechos, 25,9% dos pacientes do grupo tisagenlecleucel apresentaram progressão na semana 6, em comparação com 13,8% no grupo padrão. A mediana de sobrevida livre de eventos foi de 3,0 meses em ambos os grupos, sem diferença significativa (HR 1,07; IC 95%: 0,82–1,40; P = 0,61). A taxa de resposta foi de 46,3% no grupo tisagenlecleucel e 42,5% no grupo padrão. Em relação à segurança, dez pacientes no grupo tisagenlecleucel e treze no grupo padrão evoluíram a óbito por eventos adversos. De maneira ampla, o estudo não demonstrou superioridade do tisagenlecleucel em relação ao tratamento padrão, com taxas de resposta semelhantes entre os grupos. (Bishop et al, 2022).

Dando continuidade às evidências clínicas em neoplasias de células B, o linfoma de células do manto (LCM) é uma doença considerada incurável e representa cerca de 6% a 8% dos linfomas recém-diagnosticados. Um estudo retrospectivo na Alemanha e Suíça avaliou a eficácia e segurança do brexucabtagene autoleucel (brexu-cel), terapia CAR-T anti-CD19 indicada para pacientes com LCM recidivado ou refratário após pelo menos duas linhas de tratamento, incluindo inibidores da tirosina quinase de Bruton (iBTK). Foram analisados 113 pacientes, muitos com doença agressiva e fatores de alto risco, como mutação TP53, variante blastoide e progressão rápida após tratamentos prévios. Após a terapia, 61% alcançaram remissão completa, com duração mediana da resposta de 31 meses. A sobrevida livre de eventos e a sobrevida global medianas foram de 25 e 41 meses, respectivamente, sendo o prognóstico pior em pacientes com progressão precoce da doença. Quanto à segurança, infecções clinicamente significativas ocorreram em 31% dos pacientes, principalmente pneumonia bacteriana e pneumonia associada à COVID-19. Ao final do acompanhamento, 41 pacientes haviam falecido, principalmente devido à progressão da doença ou complicações relacionadas à terapia e infecções. No modo geral, os resultados reforçam o potencial do brexu-cel no tratamento de LCM refratário, embora complicações infecciosas e toxicidades permaneçam desafios importantes. (Simon et al, 2026).

Após a infusão de células CAR-T, a interação intensa entre células imunes e tumorais pode desencadear uma tempestade de citocinas, caracterizando a síndrome de liberação de citocinas (SRC), um dos efeitos adversos mais comuns e graves da terapia. A gravidade da SRC é classificada em quatro níveis, de leve a severa, conforme a presença de febre, hipotensão e hipóxia. Em estudos com pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) e linfoma difuso de grandes células B, a incidência variou entre 57% e 100%, enquanto as mortes relacionadas ao tratamento permaneceram abaixo de 5%. A SRC geralmente se manifesta entre 1 e 14 dias após a infusão e é monitorada por biomarcadores inflamatórios, como IL-6 e proteína C reativa (PCR). Historicamente, o uso de corticosteroides em altas doses era evitado para não comprometer a eficácia do tratamento, sendo tocilizumabe e corticosteroides reservados apenas para casos graves. Contudo, práticas recentes mostram que a administração profilática dessas medicações logo após a infusão pode reduzir significativamente o risco de SRC severa. (Ye et al, 2025).

Além da síndrome de liberação de citocinas, a terapia com células CAR-T pode causar complicações neurológicas, conhecidas como síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS), que é uma complicação frequente em pacientes tratados com terapia CAR-T, especialmente em linfoma não Hodgkin de células B e leucemia

linfoblástica aguda de células B. A incidência varia entre 20% e 70% nos tratamentos com CAR-T anti-CD19, sendo mais comum em terapias com domínio coestimulador CD28, como axi-cel, em comparação às terapias com domínio 4-1BB, como tisa-cel e liso-cel. Uma revisão sistemática de 23 estudos observacionais com 1.666 pacientes adultos mostrou taxas de ICANS entre 37,5% e 77%. Casos graves (grau 3 ou 4) podem ocorrer em até 31% dos pacientes tratados com CAR-T anti-CD19 e em cerca de 9% dos pacientes com mieloma múltiplo tratados com CAR-T anti-BCMA. Foram relatadas cinco mortes relacionadas ao ICANS em dois estudos recentes. Em terapias direcionadas ao BCMA, a neurotoxicidade tende a ser menor, afetando até 21% dos pacientes com mieloma múltiplo. A combinação experimental de CAR-T anti-BCMA e anti-CD19 apresentou incidência total de eventos neurológicos de 11%, com apenas 3% dos casos graves (Velasco et al, 2023).

Contudo, a terapia com células CAR-T constitui uma opção terapêutica eficaz para pacientes com neoplasias hematológicas, apresentando dados de longo prazo que demonstram elevada eficácia e baixos níveis gerais de toxicidade. As remissões altamente duradouras observadas em pacientes com malignidades relacionadas às células B tratados com terapia CAR-T direcionada ao CD19 evidenciam o potencial dessa abordagem em induzir respostas prolongadas, incluindo possíveis curas duradouras (Ye et al, 2025).

2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e descritiva, com o objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia, segurança e aplicações clínicas da terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) direcionadas ao CD19 no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B refratário. A revisão integrativa permite reunir, sintetizar e analisar resultados de pesquisas já publicadas, contribuindo para uma compreensão abrangente do conhecimento científico produzido sobre determinada temática. A elaboração da pesquisa foi conduzida em seis etapas: identificação do tema e formulação da questão norteadora; definição dos critérios de inclusão e exclusão; busca e seleção dos estudos; extração e organização dos dados; análise crítica dos estudos incluídos; e síntese e apresentação dos resultados. A questão norteadora do estudo foi definida como: “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia CAR-T anti-CD19 no tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin de células B refratário?” Para a busca bibliográfica foram utilizadas as bases de dados PubMed/MEDLINE, Websites governamentais, revistas internacionais e

ScienceDirect e por serem amplamente reconhecidas na área biomédica e concentrarem publicações de elevado rigor científico. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra que abordassem a utilização da terapia CAR-T anti-CD19 em pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin de células B refratário. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos de fase I, II e III, estudos observacionais, estudos multicêntricos, análises retrospectivas, revisões sistemáticas e metanálises que apresentassem informações relacionadas à eficácia clínica, taxas de resposta, sobrevida, segurança e eventos adversos associados à terapia CAR-T. Os critérios de inclusão consistiram em artigos disponíveis em texto completo, publicados em periódicos científicos revisados por pares e websites nos idiomas inglês, que apresentassem relevância para o tema proposto. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e trabalhos que não apresentassem relação direta com linfomas de células B, terapias CAR-T, publicações em idiomas diferentes dos previamente definidos e estudos com metodologia insuficientemente descrita ou que não apresentassem resultados relevantes para os objetivos da pesquisa. Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários de domínio público, sem envolvimento direto de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

3 DISCUSSÃO

O linfoma não Hodgkin de células B representa um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas que se originam principalmente no centro germinativo dos linfócitos B, onde processos fisiológicos de hipermutação somática e recombinação de troca de classe são essenciais para a diversificação e maturação dos anticorpos (Chi, Li e Qiu, 2019; Klein e Dalla-Favera, 2008). Entretanto, erros nesses mecanismos podem levar à instabilidade genômica e ao desenvolvimento do LNH, como demonstrado por Silkenstedt et al. (2024).

A incidência global do LNH reforça sua relevância clínica, com dados do GLOBOCAN mostrando mais de 500 mil novos casos em 2018, distribuídos de maneira desigual entre países de alto e baixo/médio desenvolvimento humano (Thandra et al., 2021). Esse panorama evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes, principalmente em casos refratários, em que os tratamentos convencionais, como quimioterapia e imunoterapia combinada, apresentam respostas limitadas (Tarella et al., 2014; Chao, 2013).

Dentro desse contexto, a terapia com células CAR-T anti-CD19 surge como uma inovação significativa, oferecendo respostas clínicas duradouras mesmo em pacientes com

LNH de alto risco ou refratário (Denlinger, Bond e Jaglowski, 2022; Ye et al., 2025). Os estudos clínicos revisados, como ZUMA-1, ZUMA-5, JULIET e TRANSCEND, demonstram que diferentes produtos de CAR-T (axi-cel, tisa-cel, brexu-cel e liso-cel) alcançam altas taxas de resposta objetiva e de remissão completa, muitas vezes superiores às terapias convencionais (Neelapu et al., 2017; Jacobson et al., 2022; Shuster et al., 2018; Abramson et al., 2020).

A escolha do domínio coestimulatorio (CD28 ou 4-1BB) influencia tanto a expansão e persistência das células CAR-T quanto o perfil de toxicidade, evidenciando a importância do desenho molecular na eficácia e segurança do tratamento (Cadth, 2019; Velasco et al., 2023). Apesar do sucesso clínico, eventos adversos significativos, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade (ICANS), continuam sendo desafios importantes, requerendo monitoramento rigoroso e manejo adequado (Ye et al., 2025; Velasco et al., 2023).

Os estudos ZUMA-7 e BELINDA ilustram que a eficácia da CAR-T pode variar conforme a população estudada, o tipo de linfoma e o momento da intervenção, destacando a necessidade de seleção criteriosa de pacientes para otimizar os desfechos clínicos (Locke et al., 2021; Bishop et al., 2021). Além disso, subtipos específicos como linfoma de células do manto (MCL) apresentam prognóstico historicamente desfavorável, mas mostram respostas promissoras a produtos CAR-T, como demonstrado no estudo de Simon et al. (2026) com brexu-cel.

A literatura também reforça que, embora a CAR-T represente uma abordagem terapêutica de ponta, ainda existem lacunas, incluindo a compreensão da resistência ao tratamento, otimização da fabricação e redução de toxicidades (Denlinger, Bond e Jaglowski, 2022; Velasco et al., 2023). Estudos futuros devem focar na personalização do tratamento, no monitoramento de biomarcadores de resposta e toxicidade e na integração de terapias combinadas para ampliar a eficácia, especialmente em subgrupos de alto risco.

Em síntese, a discussão evidencia que a terapia CAR-T anti-CD19 transformou o manejo do LNH de células B refratário, oferecendo respostas duradouras em pacientes historicamente difíceis de tratar. Entretanto, o sucesso terapêutico depende da seleção adequada do paciente, do produto CAR-T utilizado e do manejo das complicações associadas, reforçando a necessidade de protocolos clínicos bem estruturados e estudos de longo prazo.

4 CONCLUSÕES

A presente revisão bibliográfica permitiu analisar as principais evidências científicas relacionadas à utilização da terapia CAR-T, especialmente aquelas direcionadas ao antígeno CD19, no tratamento dos linfomas não Hodgkin de células B refratários. A partir dos estudos analisados, observa-se que essa modalidade terapêutica representa uma importante evolução no tratamento das neoplasias hematológicas, principalmente para pacientes que apresentam progressão da doença ou que não obtiveram resposta satisfatória às terapias convencionais.

Os resultados encontrados demonstram que a terapia CAR-T apresenta elevada atividade antitumoral em diferentes subtipos de linfomas de células B. Estudos como ZUMA-1, ZUMA-5, ZUMA-7, JULIET e TRANSCEND evidenciaram taxas expressivas de resposta objetiva e resposta completa, inclusive em pacientes com doença avançada, múltiplas linhas de tratamento prévio e características consideradas de alto risco. Esses resultados são particularmente relevantes porque parte desses pacientes apresenta poucas alternativas terapêuticas eficazes após a falha da quimioimunoterapia e, em determinados casos, do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

A capacidade da CAR-T de utilizar o próprio sistema imunológico do paciente para reconhecer e eliminar células tumorais constitui um de seus principais diferenciais. No caso dos linfomas de células B, o direcionamento ao CD19 permite uma ação específica contra células que expressam esse antígeno, possibilitando uma resposta antitumoral que pode permanecer por períodos prolongados. Dessa forma, os resultados disponíveis sugerem que a CAR-T não deve ser compreendida apenas como uma alternativa para pacientes sem outras possibilidades, mas como uma estratégia terapêutica que vem modificando o próprio cenário de tratamento dos linfomas B refratários.

Entretanto, os benefícios observados não eliminam os desafios relacionados à utilização dessa terapia. A síndrome de liberação de citocinas e a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS) permanecem entre as principais complicações e podem apresentar diferentes níveis de gravidade. Além disso, citopenias, infecções, imunossupressão e outras complicações podem ocorrer durante ou após o tratamento. Esses fatores tornam indispensável a realização do procedimento em centros especializados, com profissionais capacitados para reconhecer precocemente os sinais de toxicidade e realizar intervenções adequadas. Nesse contexto, o acompanhamento multiprofissional assume papel fundamental durante todas as etapas do tratamento.

Outro aspecto importante identificado na literatura é que a resposta à terapia CAR-T não ocorre de maneira uniforme entre todos os pacientes. Diferenças relacionadas ao subtipo do linfoma, à carga tumoral, às características clínicas do paciente, ao produto CAR-T

utilizado e ao momento em que a terapia é empregada podem influenciar diretamente os resultados. A comparação entre estudos também demonstra que nem todas as estratégias CAR-T apresentaram superioridade em relação aos tratamentos convencionais em determinados cenários, como observado no estudo BELINDA. Portanto, apesar dos resultados expressivos, a indicação da terapia deve ser individualizada e baseada nas características clínicas e biológicas de cada paciente.

Diante das evidências analisadas, conclui-se que a terapia CAR-T anti-CD19 constitui uma alternativa terapêutica altamente promissora para pacientes com linfomas não Hodgkin de células B refratários, apresentando potencial para proporcionar respostas profundas e duradouras em uma população historicamente associada a prognóstico desfavorável. Contudo, sua utilização ainda está relacionada a limitações importantes, como toxicidades potencialmente graves, complexidade de produção, necessidade de infraestrutura especializada, tempo necessário para fabricação das células e elevado custo do tratamento.

Assim, embora a terapia CAR-T já tenha produzido mudanças significativas na prática clínica, seu desenvolvimento permanece em constante evolução. Pesquisas futuras são necessárias para compreender melhor os mecanismos de resistência e recaída, aperfeiçoar os processos de fabricação, reduzir as toxicidades, ampliar o acesso ao tratamento e identificar quais pacientes apresentam maior probabilidade de obter benefício. Também são relevantes estudos que avaliem novas construções de CAR, diferentes alvos terapêuticos e estratégias combinadas capazes de aumentar a eficácia e a duração das respostas.

Por fim, a análise realizada reforça que a terapia CAR-T representa um dos avanços mais relevantes da imunoterapia aplicada às neoplasias hematológicas nas últimas décadas. Seus resultados demonstram que é possível transformar as próprias células de defesa do paciente em uma ferramenta terapêutica capaz de combater tumores resistentes aos tratamentos convencionais. Dessa maneira, a CAR-T se consolida como uma estratégia de grande potencial no manejo dos linfomas não Hodgkin de células B, ao mesmo tempo em que evidencia a necessidade de continuidade das pesquisas para que seus benefícios possam alcançar um número cada vez maior de pacientes, com maior segurança, eficácia e acessibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, Jeremy S. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. **The Lancet**, v. 396, n. 10254, p. 839–852, 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Treating B-cell non-Hodgkin lymphoma**. [S. l.], 2025. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/non-hodgkin-lymphoma/treating/b-cell-lymphoma.html.

BISHOP, Michael R. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 7, p. 629–639, 2022.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Axicabtagene ciloleucel (Yescarta): CADTH reimbursement review**. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2024.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus): CADTH reimbursement review. **Canadian Journal of Health Technologies**, Ottawa, v. 1, n. 11, 2021.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report**. Ottawa: CADTH, 2019.

CANCER RESEARCH UK. **CAR T-cell therapy**. 2024. Disponível em: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/targeted-cancer-drugs-immunotherapy/car-t-cell-therapy.

CHAO, Michael P. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: novel and emerging therapies. **Cancer Management and Research**, v. 5, p. 251–269, 2013.

CHI, Xiying; LI, Yue; QIU, Xiaoyan. V(D)J recombination, somatic hypermutation and class switch recombination of immunoglobulins: mechanism and regulation. **Immunology**, v. 160, n. 3, p. 233–247, 2020.

COOPER, L.; GOOD-JACOBSON, K. L. B Cells Hit a Class Ceiling in the Germinal Center. **Immunity**, v. 51, n. 2, p. 206–208, 2019.

DE LENG, Bas; KRONQVIST, Pauliina. **Anatomy & Physiology of the Lymphatic and Immune Systems**. Self-study material for the course Clinical Pathology. Münster; Turku: cLovid Project, 2022.

DENLINGER, Nicole; BOND, David; JAGLOWSKI, Samantha. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma. **Current Problems in Cancer**, v. 46, n. 1, art. 100826, 2022.

GARS, Eric; BUTZMANN, Alexandra; OHGAMI, Robert; BALAKRISHNA, Jayalakshmi P.; O'MALLEY, Dennis P. The life and death of the germinal center. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 44, art. 151421, fev. 2020.

HALLER, Daniel C. Non-Hodgkin's lymphomas. **Medical Clinics of North America**, v. 68, n. 3, p. 741, maio 1984.

JACOBSON, Caron A. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 1, p. 91–103, 2022.

KLEIN, Ulf; DALLA-FAVERA, Riccardo. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, p. 22–33, 2008.

LINGUANTI, Flavia; ABENAVOLI, Elisabetta Maria; BERTI, Valentina; LOPCI, Egesta. Metabolic Imaging in B-Cell Lymphomas during CAR-T Cell Therapy. **Cancers**, v. 14, n. 19, art. 4700, 2022.

LOCKE, Frederick L. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 7, p. 640–654, 2022.

MANCUSO, Salvatrice; MATTANA, Marta; CARLISI, Melania; SANTORO, Marco; SIRAGUSA, Sergio. Effects of B-cell lymphoma on the immune system and immune recovery after treatment: the paradigm of targeted therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 3368, 2022. DOI: 10.3390/ijms23063368.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NCI Dictionary of Cancer Terms**. Disponível em: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/.

NEELAPU, Sattva S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 26, p. 2531–2544, 2017.

SCHATORJÉ, E. J. H. et al. Levels of somatic hypermutations in B cell receptors increase during childhood. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 178, n. 2, p. 394–398, 2014.

SCHUSTER, Stephen J. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 45–56, 2019.

SILKENSTEDT, Elisabeth; SALLES, Gilles; CAMPO, Elias; DREYLING, Martin. B-cell non-Hodgkin lymphomas. **The Lancet**, v. 403, n. 10438, p. 1791–1807, 4 maio 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02705-8.

SIMON, L. et al. Results of brexucabtagene autoleucel for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the routine setting in Germany and Switzerland. **Bone Marrow Transplantation**, v. 61, p. 480–483, 2026.

TARELLA, C. et al. Rate of primary refractory disease in B and T-cell non-Hodgkin's lymphoma: correlation with long-term survival. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, e106745, 2014.

THANDRA, Krishna C.; BARSOUK, Adam; SAGINALA, Kalyan; PADALA, Sandeep Anand; BARSOUK, Alexander; RAWLA, Prashanth. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Medical Sciences**, v. 9, n. 1, art. 5, 2021.

UNITED STATES. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Clinical review memorandum – BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)**. Silver Spring, MD, 24 jun. 2022.

VELASCO, R. C.; MUSSETTI, A.; VILLAGRÁN-GARCÍA, M.; SUREDA, A. CAR T-cell-associated neurotoxicity in central nervous system hematologic disease: Is it still a concern? **Frontiers in Neurology**, v. 14, art. 1144414, 2023.

VORMITTAG, Philipp; GUNN, Rebecca; GHORASHIAN, Sara; VERAITCH, Farlan S. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 53, p. 164–181, 2018.

WANG, Lixin et al. Bispecific CAR-T cells targeting CD19/20 in patients with relapsed or refractory B cell non-Hodgkin lymphoma: a phase I/II trial. **Blood Cancer Journal**, v. 14, n. 1, artigo 130, 2024. DOI: 10.1038/s41408-024-01105-8.

YE, Xueshuai; GE, Min; TAN, Mengtian; WU, Yongqiang; ZHANG, Haiqiang; FU, Zexian. CD19-targeted CAR T therapy treating hematologic malignancies: hidden danger is the next neighbor to security? **Frontiers in Immunology**, v. 16, art. 1490491, 2025.