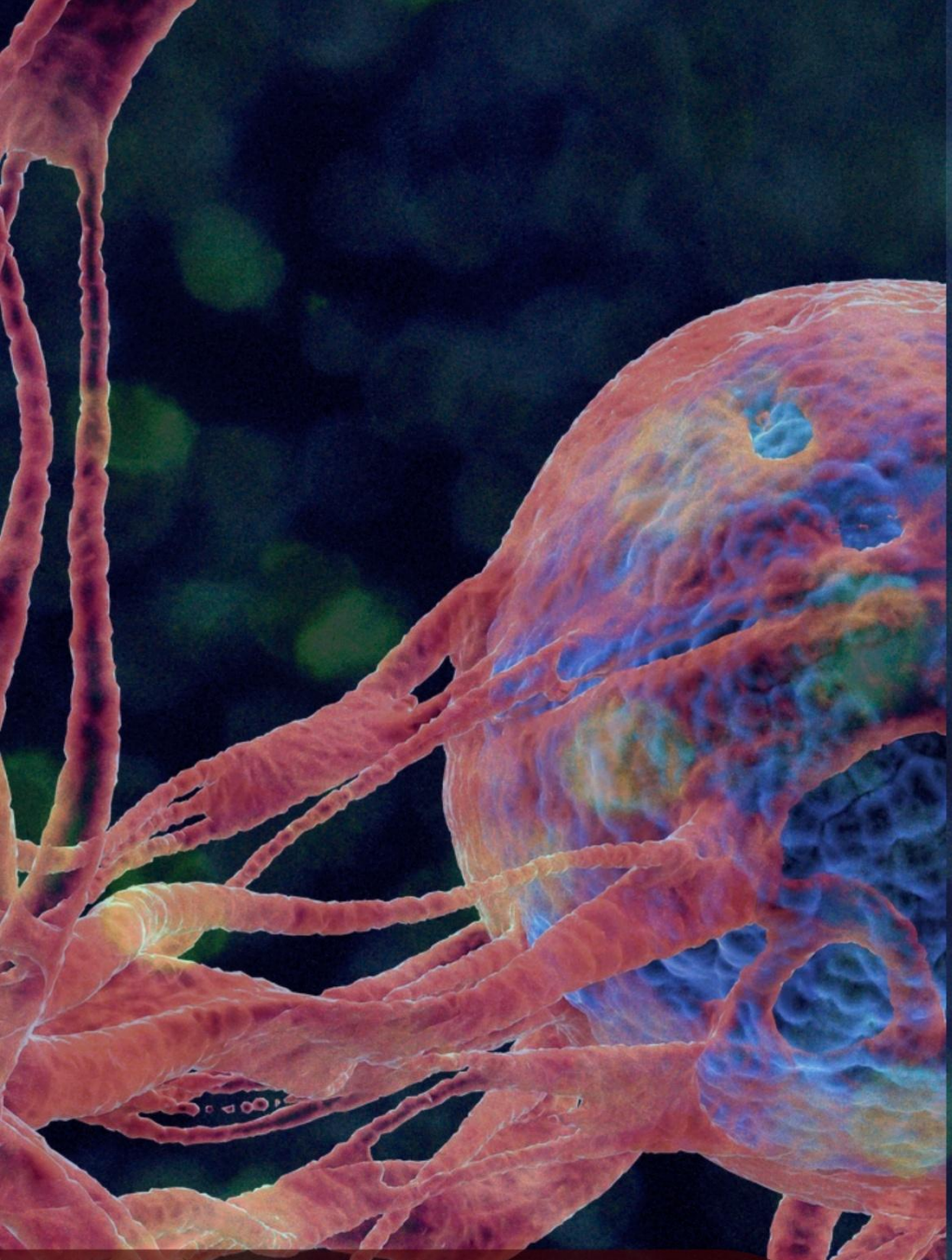


Edição XVIII

Organizadores
Guilherme Barroso L. de Freitas
Ana Flávia Palhares Resende
Júlia Andriele Oliveira Lara
Beatriz Benevente Corrêa
Bibiana Jacques Schwaab
Isadora Dias Lorenzini
Ana Luiza Potiguara de Sousa
Yane Pinho Nascimento

Oncologia e Hematologia

EDITORA PASTEUR



Oncologia e Hematologia

Edição XVIII

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas
Ana Flávia Palhares Resende
Júlia Andriele Oliveira Lara
Beatriz Benevente Corrêa
Bibiana Jacques Schwaab
Isadora Dias Lorenzini
Ana Luiza Potiguara de Sousa
Yane Pinho Nascimento

EDITORA PASTEUR

2026 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste – PR)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Libano)
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Departamento de Farmacologia e Terapêutica Univerdade Estadual de Maringá UEM)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Saulo Barreto Cunha dos Santos
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte – RN)
Paula Caroline de Faveri Dias
(Centro Universitário Univel, UNIVEL, Brasil)
MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Oncologia e Hematologia/ FREITAS, G.B.L.; RESENDE, A.F.P.; LARA, J.A.O. *et al*. - Irati: Pasteur, 23/04/2026
1 livro digital; 229 p.; ed. XVIII; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-360-1
https://doi.org/10.59290/978-65-6029-360-1
1. Medicina 2. Oncologia 3. Hematologia 4. Farmacologia
I. Título.

CDD 610
CDU 616-006

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

Oncologia e Hematologia

Prefácio

Edição XVIII

Com o envelhecimento da população, alterações de hábitos saudáveis e aumento do diagnóstico se espera que tenhamos um aumento no caso de diagnóstico de câncer. Este fato pode permitir diagnósticos precoces, melhorando o desfecho do paciente, ao mesmo tempo que conseguirá diagnosticar e confirmar mortes provenientes de tumores malignos. O câncer é a principal causa de morte no mundo, com aproximadamente 10 milhões de casos confirmados em 2020, segundo a Organização Mundial de Saúde. Isto representa 1/6 dos casos de mortes provenientes de doenças. A hematologia é essencial no diagnóstico e compreensão de processos fisiopatológicos. Nos últimos anos acompanhamos um crescimento do tratamento biotecnológico proveniente dos anticorpos monoclonais, novos equipamentos diagnósticos e procedimentos cirúrgicos mais modernos e precisos. Com isso, cresce também o interesse de estudantes e profissionais da área da saúde sobre o tema e a importância de nos mantermos atualizados. Nesta linha de pensamento a Editora Pasteur organizou essa seleção de estudos sobre o tema na publicação do livro Oncologia e Hematologia - Ed. XVIII.

Guilherme Barroso L de Freitas
Departamento de Farmacologia e Terapêutica Univerdade Estadual de Maringá
Diretor Científico do Grupo Pasteur

EDITORA PASTEUR

Oncologia e Hematologia

Sumário

Edição XVIII

Capítulo 1

TERAPIAS-ALVO EM CÂNCER DE PULMÃO: AVANÇOS NA MEDICINA PERSONALIZADA E IMPACTO NA SOBREVIDA 1

Capítulo 2

PERCEPÇÃO DO ENFERMEIRO SOBRE INTERVENÇÕES EM SAÚDE NA DOENÇA ONCOLÓGICA EM FIM DE VIDA 14

Capítulo 3

PREVENÇÃO E MANEJO DE EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA 24

Capítulo 4

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E TROMBOSE: REVISÃO FISIOPATOLÓGICA E RELATO DE CASO 32

Capítulo 5

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER: AVANÇOS E DESAFIOS NA ONCOLOGIA MODERNA . 38

Capítulo 6

INOVAÇÕES EM HEMATOLOGIA TRANSFUSIONAL: PRÁTICAS E PROTOCOLOS..... 46

Capítulo 7

AVANÇOS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DE MÚLTIPLOS MIELOMAS 59

Capítulo 8

MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA 71

Capítulo 9

TRANSIÇÃO DA PESQUISA BÁSICA PARA A CLÍNICA EM ONCOLOGIA 86

EDITORA PASTEUR

Oncologia e Hematologia

Sumário

Edição XVIII

Capítulo 10

OLIGOMETÁSTASE PULMONAR: CONCEITO, DIAGNÓSTICO E AVANÇOS TERAPÊUTICOS 101

Capítulo 11

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NO BRASIL: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA POR FAIXA ETÁRIA E REGIÃO EM 10 ANOS 111

Capítulo 12

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: TÉCNICAS E AVANÇOS RECENTES NO CÂNCER 118

Capítulo 13

DIAGNÓSTICO MOLECULAR EM HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA 130

Capítulo 14

TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO NA ERA DA IMUNOTERAPIA: AVANÇOS, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS 137

Capítulo 15

TERAPIA TRANSFUSIONAL NA PRÁTICA CLÍNICA: EVIDÊNCIAS, SEGURANÇA E ESTRATÉGIAS CONTEMPORÂNEAS 145

Capítulo 16

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: TÉCNICAS E AVANÇOS RECENTES 152

Capítulo 17

TERAPIAS CELULARES NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: FUNDAMENTOS, APLICAÇÕES E DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS 163

EDITORA PASTEUR

Oncologia e Hematologia

Sumário

Edição XVIII

Capítulo 18

FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS 170

Capítulo 19

TERAPIA CAR-T APLICADA ÀS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: ASPECTOS FUNDAMENTAIS, DESEMPENHO CLÍNICO E PERSPECTIVAS DE INOVAÇÃO 179

Capítulo 20

BIOMARCADORES DE RESPOSTA E PREVISÃO DE EFICÁCIA EM CAR-T 194

Capítulo 21

ONCOLOGIA PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E CUIDADOS ESPECIAIS 208

EDITORA PASTEUR

Oncologia e Hematologia

Capítulo 1

Edição XVIII

TERAPIAS-ALVO EM CÂNCER DE PULMÃO: AVANÇOS NA MEDICINA PERSONALIZADA E IMPACTO NA SOBREVIDA

ANDRESSA MARTINS BATISTA[1]
ADRIANA TELLES RÉGIS[2]
ANA CECÍLIA CASTEJON SAAD[2]
LUCAS DE MORAIS FRANCO[2]
DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO[2]
LETÍCIA TAINÁ MORAIS MACHADO[3]
PÉROLA MILANI CREPALDI[3]
MARIA EDUARDA FARACO ZIN[4]
ELEN JI CHANG[5]
GUSTAVO ARONIS[6]
JÚLIA TEZZON PROENÇA[7]
MANUELA GOMES LUPOLI[8]
CAROLINA SENA VIEIRA[9]

[1]*Discente – Medicina Universidade Santo Amaro.*
[2]*Discente – Medicina Universidade Nove de Julho.*
[3]*Discente – Medicina Universidade Estadual de Londrina.*
[4]*Discente – Medicina Universidade do Sul de Santa Catarina.*
[5]*Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica do Paraná.*
[6]*Discente – Medicina Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.*
[7]*Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Jundiaí.*
[8]*Discente – Medicina Faculdade de Medicina de Catanduva.*
[9]*Discente – Medicina Faculdade Atenas Porto Seguro.*

Palavras-Chave: *Pulmão; Medicina Personalizada; Neoplasias.*

DOI 10.59290/0460292200

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão está entre uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer no mundo ocidental. Sabe-se que o principal fator desencadeante dessa doença é o hábito de fumar, cerca de 10% dos fumantes a longo prazo eventualmente terá câncer de pulmão (MASSION *et al*., 2003). Portanto, devido à alta incidência de câncer de pulmão de pequenas células ou de não pequenas células, a medicina vem tentando a partir de novos estudos e pesquisas biomoleculares, com a tentativa de entender a patologia molecular relacionada à essa doença (FONG *et al*., 2003).

A partir do estudo das alterações dos genes, é evidente anormalidades genéticas como genes supressores de tumor (TSG) e hiperatividade de oncogenes promotores de crescimento nesses tipos de câncer. As lesões genéticas iniciais do epitélio pulmonar e as diferenças entre câncer de células pequenas e de células não pequenas com os estudos moleculares modernos estão sendo cada vez mais realizados em muitos laboratórios de pesquisa, com objetivo de uma abordagem integrada com investigadores clínicos (FONG *et al*., 2003).

O câncer de pulmão apresenta ampla heterogeneidade genética, caracterizada por múltiplas alterações moleculares que resultam na ativação de vias oncogênicas comuns. Nas últimas décadas, o aprofundamento do conhecimento sobre a biologia molecular dessa neoplasia tem promovido mudanças significativas no diagnóstico e no tratamento, especialmente dos adenocarcinomas pulmonares, ao possibilitar abordagens terapêuticas direcionadas conforme o perfil genético individual do tumor (COOPER *et al*., 2013).

Portanto, avanços tecnológicos têm permitido a identificação de mutações e rearranjos relevantes em diversos oncogenes e genes supressores tumorais, ampliando o entendimento dos mecanismos de carcinogênese e revelando novos alvos terapêuticos tanto em adenocarcinomas quanto em carcinomas de células escamosas (CEC). Além disso, a associação dessas alterações com fatores como tabagismo e características demográficas destaca a complexidade da doença e reforça o potencial das descobertas moleculares para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para a melhoria do prognóstico dos pacientes com câncer de pulmão (COOPER *et al*., 2013).

Nessa neoplasia, a compreensão das alterações moleculares têm evidenciado a participação central tanto de oncogenes quanto de genes supressores tumorais na iniciação e progressão da doença. Diversas mutações foram identificadas em oncogenes relevantes, incluindo KRAS, EGFR, BRAF e componentes da via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), além de alterações mais recentemente descritas em MEK e HER2. Paralelamente, rearranjos estruturais envolvendo ALK, ROS1 e possivelmente RET emergem como importantes eventos genéticos, fornecendo alvos terapêuticos específicos e contribuindo para a consolidação da medicina de precisão no manejo dessa neoplasia. Nesse contexto, o papel dos genes supressores de tumor tem sido progressivamente reconhecido, com relatos de alterações em TP53, PTEN, RB1, LKB1 e p16/CDKN2A, cuja inativação compromete mecanismos celulares essenciais de controle do ciclo celular, reparo do DNA e apoptose. A integração dessas alterações genéticas reforça a complexidade molecular do câncer de pulmão e destaca a relevância da caracterização genômica tumoral para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais direcionadas e eficazes (COOPER *et al*., 2013).

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, estruturada com o objetivo de sintetizar os avanços recentes no uso de terapias-alvo no tratamento do câncer de pulmão, com ênfase na medicina personalizada e em seus impactos na sobrevida e nos desfechos clínicos dos pacientes.

A busca bibliográfica foi realizada em fevereiro de de 2026 nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. Foram utilizados descritores controlados e não controlados, tais como "*lung cancer", "non-small cell lung cancer", "targeted therapy", "molecular targeted therapy", "precision medicine", "EGFR inhibitors", "ALK inhibitors", "ROS1" e "BRAF mutations*", combinados por meio de operadores booleanos (AND, OR), com o intuito de ampliar a abrangência e a sensibilidade da busca.

Foram incluídas publicações originais, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas, consensos de sociedades especializadas e estudos multicêntricos, publicados em inglês ou português, no período compreendido entre 2021 e 2026. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que avaliassem pacientes adultos com câncer de pulmão, especialmente o carcinoma pulmonar de não pequenas células, abordando aspectos como identificação de biomarcadores moleculares, eficácia das terapias-alvo, impacto na sobrevida global e livre de progressão, perfil de segurança e avanços na estratificação terapêutica. Foram excluídos estudos pediátricos, relatos de casos isolados, cartas ao editor, estudos pré-clínicos exclusivamente experimentais e publicações com metodologia considerada inadequada ou insuficientemente descrita.

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes, seguindo etapas sequenciais de triagem por título, resumo e leitura do texto completo. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida de forma crítica, com base em instrumentos adaptados do *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), adequados ao delineamento dos estudos analisados.

Os dados extraídos foram organizados e categorizados tematicamente, contemplando os principais tipos de terapias-alvo, os biomarcadores moleculares relevantes, os mecanismos de ação dos fármacos, os impactos na sobrevida e na qualidade de vida, as resistências terapêuticas, os eventos adversos e as perspectivas futuras da medicina personalizada no câncer de pulmão. A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa, priorizando uma análise crítica e integrativa das evidências disponíveis.

Essa abordagem metodológica permitiu a construção de um panorama abrangente e atualizado sobre o papel das terapias-alvo no câncer de pulmão, contribuindo para o entendimento de sua relevância na prática clínica contemporânea e para o direcionamento de futuras pesquisas na área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os principais achados relacionados à aplicação das terapias-alvo no câncer de pulmão, abordando os avanços da medicina personalizada e suas implicações na prática clínica. São descritos os fundamentos moleculares que sustentam essa abordagem terapêutica, com destaque para a identificação de alterações genéticas específicas que orientam a seleção de tratamentos direcionados, bem como para o papel do perfil molecular tumoral na tomada de decisão terapêutica.

Os resultados demonstram que a incorporação de biomarcadores preditivos e de testes

genômicos ampliou a precisão do tratamento oncológico, permitindo a estratificação dos pacientes conforme o perfil de mutações e a escolha de terapias mais eficazes e menos tóxicas quando comparadas à quimioterapia convencional. Essa estratégia tem contribuído para maiores taxas de resposta clínica, melhor controle da doença e prolongamento da sobrevida em subgrupos selecionados de pacientes com câncer de pulmão.

No que se refere aos desfechos clínicos, observa-se impacto positivo das terapias-alvo na qualidade de vida, com redução de eventos adversos graves e melhor tolerabilidade ao tratamento, favorecendo maior adesão terapêutica. Contudo, a emergência de mecanismos de resistência tumoral permanece como um desafio relevante, limitando a duração das respostas e exigindo monitoramento contínuo e estratégias terapêuticas sequenciais ou combinadas.

Por fim, discutem-se as perspectivas futuras da medicina personalizada no câncer de pulmão, incluindo o aprimoramento das técnicas de sequenciamento molecular, a ampliação do acesso aos testes genéticos e o desenvolvimento de novas moléculas direcionadas. Evidencia-se, assim, a importância de uma abordagem multidisciplinar e contínua para otimizar os benefícios das terapias-alvo e ampliar o impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Bases moleculares do câncer de pulmão

O câncer de pulmão é uma doença molecularmente heterogênea que resulta de um processo multietápico de carcinogênese, caracterizado pelo acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas, frequentemente induzidas por carcinógenos ambientais — especialmente os derivados do tabagismo — em indivíduos geneticamente suscetíveis. Acerca do nível celular, esses danos levam à transformação maligna de células epiteliais pulmonares, que passam a apresentar crescimento descontrolado, evasão da apoptose, capacidade de invasão e potencial metastático.

Já em nível genético, eventos centrais incluem a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores tumorais, resultando em instabilidade genômica e perda dos mecanismos normais de controle do ciclo celular, diferenciação e reparo do DNA. Mutações ativado-ras conferem sinais proliferativos constitutivos, independentes de estímulos externos, enquanto a perda de genes reguladores favorece a sobrevivência de células geneticamente alteradas e sua expansão clonal.

Entre as principais vias de sinalização envolvidas destacam-se aquelas mediadas por receptores tirosina-quinase e suas cascatas *downstream*, incluindo as vias RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR e JAK/STAT, responsáveis pela regulação da proliferação celular, sobrevivência tumoral, metabolismo e resposta inflamatória. Assim, a ativação constitutiva dessas vias sustenta o crescimento tumoral autônomo e constitui a base biológica das chamadas mutações driver.

Além das alterações estruturais do DNA, mecanismos epigenéticos — como hipermetilação do DNA, modificações de histonas e desregulação de microRNAs — modulam a expressão gênica sem alterar a sequência nucleotídica, contribuindo para o silenciamento de genes supressores tumorais ou para a ativação de vias oncogênicas.

Adicionalmente, a diversidade de alterações moleculares acumuladas ao longo da carcinogênese resulta em subgrupos tumorais biologicamente distintos, mesmo entre tumores com histologia semelhante. Esses subgrupos apresentam diferenças quanto ao comportamento clínico, prognóstico e resposta terapêutica. No carcinoma de pulmão de não pequenas células, especialmente no adenocarcinoma, são

frequentes mutações acionáveis em genes relacionados a receptores tirosina-quinase e proteínas associadas às vias proliferativas, enquanto o carcinoma de pequenas células apresenta elevada instabilidade genômica, forte associação com o tabagismo e alterações extensas em genes reguladores do ciclo celular.

Essa heterogeneidade molecular constitui o fundamento da medicina personalizada em oncologia, na qual o tratamento é direcionado de acordo com as alterações genéticas específicas de cada tumor. A identificação dessas alterações permite definir biomarcadores preditivos de resposta terapêutica e selecionar terapias-alvo capazes de inibir vias oncogênicas específicas, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo a toxicidade sistêmica.

Assim, a compreensão das bases moleculares do câncer de pulmão estabelece a ponte entre a biologia tumoral e a prática clínica contemporânea, permitindo a estratificação dos pacientes conforme o perfil molecular e orientando a escolha de estratégias terapêuticas individualizadas.

Principais alvos terapêuticos e biomarcadores preditivos

Alterações em EGFR

As mutações ativadoras do EGFR, particularmente as deleções no éxon 19 e a mutação L858R no éxon 21, constituem os biomarcadores preditivos mais estabelecidos no NSCLC, estando associadas à elevada sensibilidade aos inibidores de tirosina-quinase e orientando de forma decisiva a indicação de terapia-alvo (WU *et al*., 2022; MINA *et al*., 2025.).

A mutação T790M apresenta valor preditivo para o uso de inibidores de terceira geração, enquanto as inserções no éxon 20 definem um subgrupo molecular com resposta limitada aos TKIs clássicos, exigindo estratégias terapêuticas específicas (CHOI *et al*., 2023; MINA *et al*., 2025).

Rearranjos em ALK

Os Rearranjos gênicos envolvendo o ALK caracterizam um subgrupo molecular específico de carcinoma de pulmão de não pequenas células, com implicações clínicas e biológicas próprias. A identificação dessas fusões, especialmente a EML4–ALK, constitui um biomarcador preditivo sólido de benefício com inibidores de ALK (WU *et al*., 2022.; JAGER *et al*., 2024).

Rearranjos em ROS1

Os rearranjos no gene ROS1, embora raros, possuem relevância clínica significativa, uma vez que estão associados a alta sensibilidade a terapias-alvo específicas. A identificação dessa alteração permite a seleção de pacientes com elevado potencial de resposta (MINA *et al*., 2025.; WU *et al*.,2022).

Mutação BRAF V600E

A mutação BRAF V600E representa um biomarcador preditivo validado no NSCLC. Sua identificação permite a indicação de terapias-alvo combinadas, sendo considerada uma alteração acionável com impacto direto na tomada de decisão terapêutica (CHOI *et al*., 2023.; MINA *et al*., 2025.).

Alterações em KRAS

As mutações em KRAS são as alterações genéticas mais frequentes no adenocarcinoma pulmonar. Dentre elas, a mutação KRAS G12C adquiriu relevância clínica como biomarcador preditivo para terapias-alvo recentemente desenvolvidas. Embora associadas a menor taxa de resposta quando comparadas a EGFR e ALK, essas mutações passaram a integrar rotineiramente os painéis de testagem molecular (CHOI *et al.,* 2023; WU *et al*., 2022).

Alterações em MET

O skipping do éxon 14 do gene MET constitui um biomarcador preditivo importante no NSCLC, estando associado à ativação constitutiva da via MET e à sensibilidade a inibidores seletivos. A identificação dessa alteração

é especialmente relevante em subgrupos clínicos específicos, como pacientes idosos e tumores com histologia sarcomatoide (MINA *et al*., 2025; JAGER *et al*., 2024).

Fusões em RET e NTRK

Fusões envolvendo os genes RET e NTRK, apesar de raras, configuram biomarcadores preditivos de alta relevância clínica devido à elevada eficácia das terapias-alvo correspondentes. Essas alterações reforçam o paradigma da oncologia de precisão baseada em biomarcadores moleculares independentes do sítio tumoral (CHOI *et al*., 2023.; MINA *et al*., 2025).

Biomarcadores preditivos para imunoterapia

A expressão de PD-L1 constitui o principal biomarcador preditivo para a indicação de imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico no NSCLC. Apesar da associação entre altos níveis de expressão e maiores taxas de resposta, a heterogeneidade tumoral e as limitações metodológicas reduzem seu valor preditivo absoluto (RESTREPO *et al*.,2024; JAGER *et al*., 2024).

A carga mutacional tumoral (TMB) tem sido explorada como biomarcador complementar, sobretudo em regimes combinados de imunoterapia; entretanto, a falta de padronização dos métodos e dos pontos de corte limita sua incorporação na prática clínica (RESTREPO *et al*., 2024.).

Biomarcadores emergentes

Biomarcadores emergentes, incluindo DNA tumoral circulante (ctDNA), perfis de microRNA, densidade de linfócitos infiltrantes tumorais e assinaturas imunogenômicas, demonstram potencial para aprimorar a estratificação terapêutica e o monitoramento dinâmico da resposta ao tratamento, embora permaneçam predominantemente em fase investigacional (RESTREPO *et al*., 2024; CHOI *et al.,* 2023.).

Carcinoma de Pulmão de não pequenas células (SCLC)

Em contraste, oSCLC caracteriza-se por opções terapêuticas limitadas, com resistência frequente à quimioterapia à base de platina. Nesse contexto, reguladores da modificação epigenética N-metiladenosina (m6A), como ZCCHC4, G3BP1 e RBMX, foram identificados como biomarcadores preditivos de benefício à quimioterapia e como potenciais alvos para a superação da resistência terapêutica no SCLC (ZHANG *et al*., 2021).

Terapias-alvo aprovadas e mecanismos de ação

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

Quimiorradioterapia

Em geral, considera-se como padrão de tratamento a quimioterapia com radioterapia torácica, com a utilização de etoposídeo e drogas de platina (MACHADO, 2023). O etoposídeo age inibindo a topoisomerase II o que impede a clivagem, a reparação das fitas de DNA e a religação das fitas duplas (BRANDÃO, 2010), enquanto as drogas de platina agem, formando ligações covalentes com o DNA, gerando adutos de platina os quais causam lesões no DNA. Essa ligação cruzada impede o processo de replicação (SOUSA; WLODARCZYK; MONTEIRO, 2014).

Imunoterapia

A imunoterapia mostra-se eficaz no tratamento do CPPC e no tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) (MACHADO, 2023). Trata-se da estimulação da resposta imunológica, principalmente por meio da aprimoração da sinalização celular entre as células apresentadoras de antígenos (APC) e das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (SALMANI-JAVAN, 2024). Usa-se contra o CPPC com frequência drogas como o bevacizumabe e o

sunitinibe, que age no bloqueio do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e inibe o fator de crescimento derivado de plaquetas, de tirosina quinases e de VEGF respectivamente (MACHADO, 2023). Outros fármacos utilizados são atezolizumabe e o durvalumabe que agem como bloqueadores de checkpoint, ou seja, esses medicamentos bloqueiam as proteínas PD-1 e PD-L1 que quando se ligam às células do sistema imunológico impedindo os linfócitos T de atacarem as células cancerígenas, o bloqueio dessa proteína favorece a sinalização para a resposta imunológica (MACHADO, 2023).

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

Cirurgia

A ressecção cirúrgica é a opção que apresenta maior eficácia na cura (MACHADO, 2023), sendo curativa para pacientes nos estágios I e II da doença, além de apresentar benefícios para determinados pacientes nos estágios III e IV, mesmo que seja necessário tratamentos coadjuvantes, uma vez que a cirurgia isolada apresenta poucos resultados dependendo do estadiamento e do risco, mesmo que haja a ressecção completa do tumor (SALMANI-JAVAN, 2024).

Quimioradioterapia

Os quimioterápicos mais utilizados no combate ao CPNPC são as drogas de platina, já mencionadas, e componentes da família dos taxanos (GONTIJO, 2024), os quais agem como antimitóticos estabilizadores de microtúbulos, que induzem a apoptose (GUO, 2022). Já a radioterapia utiliza a radiação ionizante (RT) que causa lesões ao DNA e consequentemente a morte das células-alvo, além de, em segundo plano, ativar as células T antitumorais, aumentando a expressão de MHC-1 e favorecendo a sinalização celular (SALMANI-JAVAN, 2024).

Imunoterapia

No tratamento contra o CPNPC, drogas inibidoras de checkpoint como o atezolizumabe e o durvalumabe, são bastante usadas devido a eficácia do tratamento, ambos agem como anticorpos anti-PDL1, um ligante do receptor de morte programada (PD-L1) (GUO, 2022).

Terapia de alvo molecular

A terapia alvo molecular intervém no desenvolvimento do tumor em si, ou seja, age de forma a impedir o crescimento e autonomia do câncer além da formação de metástases. Os fármacos utilizados bloqueiam importantes fases da progressão tumoral, principalmente vias de sinalização essenciais como EGFR, ALK e KRAS (SALMANI-JAVAN, 2024).

Receptor tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR)

Tumores com mutações do EGFR são sensíveis a medicamentos inibidores de tirosina quinases (ITKs), os quais são classificados como de primeira, segunda e terceira geração. Os primeiros, como o gefitinibe, ligam-se de forma reversível e competitiva aos sítios de ATP. Os segundos, como o afatinibe, ligam-se de forma covalente ao receptor. Enquanto os de terceira geração, como o osimertinibe suprime as mutações T790M que aumentaM a afinidade do sítio de ligação à ATP. Todos os três impedem a ativação e a sinalização de vias (SALMANI-JAVAN, 2024).

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

Como já citado acima, medicamentos como o bevacizumabe, anticorpos monoclonais anti-VEGF, inibem a formação da via de crescimento vascular impedindo a proliferação celular e consequentemente a angiogênese o que reduz o suprimento tumoral e tem efeito direto no desenvolvimento do câncer (SALMANI-JAVAN, 2024).

Quinase do linfoma anaplásico (ALK)

Inibidores de ALK também são divididos em três gerações. Em geral eles são inibidores de quinases das proteínas ALK que impedem a ligação da ATP ao domínio quinase. Os de segunda geração impedem ainda a autofosforilação de ALK o que suprime o desenvolvimento de células tumorais (Salmani-Javan, 2024).

Vírus do sarcoma de rato Kirsten (KRAS)

As drogas adagrasib e sotorasib são inibidores de pequenas moléculas do KRAS G12C o que impedem o descontrole da via e por consequência o desenvolvimento do tumor (SALMANI-JAVAN, 2024).

ROS1 (proto-oncogene receptor tirosina-quinase)

Inibidores da tirosina quinase (TKIs) ROS1 são opções de tratamento de primeira linha em pacientes que possuem rearranjos nessas proteínas. O fármaco crizotinibe é uma droga que inibe diretamente essa proteína e impede o desenvolvimento da proliferação celular e a diferenciação celular, mostrando-se como tratamento eficiente (SALMANI-JAVAN, 2024).

Resultados clínicos e impacto na sobrevida

O câncer de pulmão permanece como a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, representando um desafio clínico significativo devido à sua agressividade e complexidade biológica (FRANKELL, 2023; JÄNNE, 2022). No subgrupo de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) que apresentam mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) de terceira geração, como o osimertinibe, tornou-se o padrão de tratamento de primeira linha, demonstrando superioridade em relação aos TKIs de gerações anteriores com uma sobrevida global (OS) mediana de 38,6 meses (JÄNNE, 2022; HORINOUCHI, 2025). Entretanto, o desenvolvimento de resistência a essas terapias é inevitável, impulsionado por mecanismos genômicos diversos, incluindo mutações secundárias no EGFR, amplificações de MET ou HER2, e alterações em vias como PIK3CA e BRAF (JÄNNE, 2022; HORINOUCHI, 2025).

Diante desse cenário de resistência, novas modalidades terapêuticas, como os conjugados anticorpo-droga (ADCs), têm apresentado resultados promissores. O patritumabe deruxtecan (HER3-DXd), um ADC direcionado ao HER3, demonstrou atividade clínica significativa em pacientes com CPCNP mutado em EGFR após falha de TKIs e quimioterapia baseada em platina (JÄNNE, 2022). Em um estudo de fase I, o HER3-DXd alcançou uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 39% e uma sobrevida livre de progressão (PFS) mediana de 8,2 meses, com respostas observadas independentemente do mecanismo de resistência ao TKI prévio (JÄNNE, 2022). De maneira similar, o telisotuzumabe vedotina (Teliso-V), um ADC que visa a superexpressão da proteína c-Met, foi avaliado em combinação com o osimertinibe em pacientes que progrediram ao tratamento inicial (HORINOUCHI, 2025). Esta combinação apresentou uma ORR de 50,0% por revisão central independente e uma PFS mediana de 7,4 meses, sugerindo que o bloqueio duplo de MET e EGFR pode superar clones resistentes em uma parcela considerável de pacientes (HORINOUCHI, 2025).

A imunoterapia, embora tenha revolucionado o tratamento do CPCNP em geral, enfrenta limitações no contexto de tumores com mutações direcionáveis. O estudo de fase III KEYNOTE-789 revelou que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia com pemetrexede e platina não prolongou significativamente a PFS ou a OS em pacientes com CPCNP não escamoso metastático e mutação em EGFR resistentes a TKIs (YANG, 2024). A OS mediana foi

de 15,9 meses com pembrolizumabe versus 14,7 meses com placebo, reforçando a ideia de que o microambiente desses tumores é frequentemente imunossupressor ou "frio" (YANG, 2024). No entanto, abordagens neoadjuvantes com sintilimabe associado à quimioterapia mostraram resultados viáveis em estágios iniciais, com uma taxa de resposta patológica maior (MPR) de 44,4%, embora sem alcançar resposta patológica completa (pCR) nos dados provisórios analisados (ZHANG, 2024).

A compreensão do impacto dessas terapias na sobrevida também exige uma análise da evolução tumoral e da heterogeneidade intratumoral (ITH). Dados do estudo TRACERx demonstram que a instabilidade no número de cópias somáticas (SCNA ITH) está fortemente associada a um menor tempo de sobrevida livre de doença (DFS) e a recaídas precoces, ocorrendo em até um ano após a cirurgia (FRANKELL, 2023). Além disso, a presença de duplicação do genoma completo (WGD) subclonal, mas não truncal, está ligada a resultados clínicos desfavoráveis (FRANKELL, 2023). A seleção subclonal positiva em genes como TP53, KRAS e EGFR demonstra que as expansões clonais contínuas podem impulsionar fenótipos mais agressivos, afetando diretamente o prognóstico dos pacientes e a eficácia das terapias personalizadas a longo prazo (FRANKELL, 2023).

Resistência terapêutica e estratégias de superação

A resistência terapêutica permanece como o principal limitador da eficácia sustentada das terapias-alvo no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), mesmo diante dos avanços recentes na oncologia de precisão. Inibidores de tirosina-quinase (TKIs) direcionados a alterações moleculares como EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET e KRAS G12C demonstraram impacto significativo em sobrevida livre de progressão e sobrevida global; entretanto, a progressão tumoral ocorre na maioria dos pacientes ao longo do tratamento (RAMALINGAM *et al*., 2020; PASSARO *et al*., 2021).

A resistência pode ser classificada em primária, quando há ausência de resposta inicial adequada, ou adquirida, quando ocorre progressão após benefício clínico inicial. Estudos contemporâneos demonstram que a heterogeneidade intratumoral e a presença de co-mutações, como alterações em TP53, amplificação de MET ou ativação da via PI3K/AKT, influenciam negativamente a resposta terapêutica desde o início do tratamento (PASSARO *et al*., 2021; LE *et al*., 2021).

No cenário de tumores com mutação em EGFR, o uso do osimertinibe em primeira linha consolidou-se como padrão terapêutico após demonstrar benefício em sobrevida global no estudo FLAURA (RAMALINGAM *et al*., 2020). Contudo, mecanismos de resistência emergem com frequência, incluindo mutações secundárias como C797S, amplificação de MET, transformação histológica para carcinoma de pequenas células e ativação de vias alternativas como MAPK (LE *et al*., 2021; SCHOENFELD *et al*., 2020). A amplificação de MET, em particular, tornou-se um dos principais mecanismos de escape identificados após progressão ao osimertinibe (LE *et al*., 2021).

De forma semelhante, em tumores com rearranjos de ALK, embora inibidores de segunda e terceira geração — como alectinibe, brigatinibe e lorlatinibe — apresentem elevada eficácia intracraniana e sistêmica, mutações compostas no domínio da quinase e mecanismos independentes de ALK continuam sendo responsáveis por falha terapêutica (SOLOMON *et al*., 2020; SHAW *et al*., 2020).

Mais recentemente, no contexto de KRAS G12C, inibidores específicos como sotorasibe e adagrasibe demonstraram atividade clínica relevante; entretanto, mecanismos de resistência

mediados por reativação da via MAPK ou alterações secundárias em KRAS e genes associados têm sido descritos precocemente (SKOULIDIS *et al*., 2021; JÄNNE *et al*., 2022).

A ativação de vias paralelas, como PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK, constitui mecanismo central de escape terapêutico, permitindo manutenção da proliferação celular mesmo na presença de bloqueio eficaz do alvo primário (PASSARO *et al*., 2021). Além disso, a pressão seletiva imposta pelo tratamento favorece a expansão de subclones resistentes previamente minoritários, reforçando o papel da evolução clonal dinâmica na progressão da doença (LE *et al*., 2021).

Diante desse cenário, estratégias contemporâneas para superação da resistência incluem o desenvolvimento de inibidores de quarta geração, combinações terapêuticas direcionadas simultaneamente a múltiplas vias e incorporação sistemática da biópsia líquida para detecção precoce de mutações emergentes (SCHOENFELD *et al*., 2020; PASSARO *et al*., 2021). Ensaios clínicos recentes também investigam a combinação de inibidores de EGFR com bloqueadores de MET em casos de amplificação secundária, além de associações com imunoterapia ou agentes antiangiogênicos em contextos moleculares específicos (PASSARO *et al*., 2021).

Assim, embora as terapias-alvo tenham transformado o manejo do CPNPC, a resistência terapêutica permanece um fenômeno biologicamente complexo e praticamente inevitável. A integração de monitorização genômica dinâmica, abordagens combinatórias e desenvolvimento de novos inibidores representa o caminho estratégico para prolongar a sobrevida e consolidar os avanços da medicina personalizada no câncer de pulmão.

Perspectivas futuras da medicina personalizada

O futuro da medicina personalizada no câncer de pulmão está diretamente relacionado ao melhor entendimento das alterações moleculares dos tumores e ao uso cada vez mais direcionado das terapias-alvo. O perfil molecular passou a ocupar papel central na escolha do tratamento, permitindo decisões mais individualizadas em biomarcadores bem definidos. Nesse cenário, o acompanhamento contínuo da evolução tumoral e das mudanças genéticas durante o tratamento torna-se fundamental para ajustes precoces da conduta clínica.

O desenvolvimento de novas opções terapêuticas, como os conjugados anticorpo-droga, representa um avanço importante para pacientes que apresentam progressão após o uso de inibidores de tirosina-quinase. Junto a isso, a imunoterapia, embora apresente benefícios limitados em tumores com mutações acionáveis, segue sendo investigada em estratégias combinadas e em estágios iniciais da doença, com o objetivo de ampliar o controle tumoral. A integração entre terapias-alvo e outras abordagens, incluindo estratégias imunológicas, demonstra uma perspectiva promissora para potencializar os benefícios terapêuticos no futuro.

Por fim, o reconhecimento da heterogeneidade tumoral e da evolução clonal ao longo da doença reforça a necessidade de uma abordagem contínua, adaptativa e integrada. O avanço da medicina personalizada no câncer de pulmão dependerá não apenas do desenvolvimento de novos fármacos, mas também da capacidade de ajustar o tratamento de forma dinâmica às mudanças moleculares do tumor, com impacto potencialmente positivo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes (BERSANI *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

O câncer de pulmão permanece como um dos principais desafios da oncologia moderna, não apenas por sua elevada incidência e mortalidade, mas também por sua complexidade e heterogeneidade molecular. A consolidação do conhecimento acerca das bases genéticas e epigenéticas envolvidas na carcinogênese pulmonar permite a transição de um modelo terapêutico predominantemente empírico para uma abordagem orientada por biomarcadores, fundamentada nos princípios da medicina de precisão.

A incorporação rotineira da testagem molecular no carcinoma de pulmão de não pequenas células transformou significativamente o manejo clínico, possibilitando a identificação de mutações acionáveis em genes como EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, RET e NTRK, além da avaliação de biomarcadores preditivos para imunoterapia, como a expressão de PD-L1. Essa estratificação permitiu a seleção de terapias-alvo mais eficazes e, em muitos casos, melhor toleradas entre os pacientes, resultando em aumento da sobrevida livre de progressão, ganho em sobrevida global em subgrupos específicos e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Entretanto, apesar dos avanços substanciais, a resistência terapêutica, seja primária ou adquirida, permanece como obstáculo central à manutenção de respostas duradouras. A heterogeneidade intratumoral, a evolução clonal dinâmica e a ativação de vias alternativas de sinalização reforçam a necessidade de uma monitorização molecular contínua e do desenvolvimento de estratégias combinatórias e sequenciais. Entende-se, nesse contexto, ferramentas como a biópsia líquida, os inibidores de novas gerações e os conjugados anticorpo-droga emergem como alternativas promissoras para superar mecanismos de escape tumoral.

Ademais, a expansão do acesso aos testes genômicos, a padronização de biomarcadores emergentes e a integração entre pesquisa translacional associada a prática clínica são fatores determinantes para a consolidação da medicina personalizada. A abordagem multidisciplinar, aliada ao avanço tecnológico em sequenciamento de nova geração, tende a ampliar a capacidade de individualização terapêutica, especialmente em cenários de doença avançada ou refratária.

Conclui-se, portanto, que as terapias-alvo representam um marco no tratamento do câncer de pulmão, redefinindo paradigmas terapêuticos e estabelecendo a caracterização molecular como etapa indispensável na tomada de decisão clínica. O futuro da oncologia pulmonar dependerá da contínua integração entre biologia tumoral, inovação farmacológica e monitoramento genômico dinâmico, com o objetivo de prolongar a sobrevida e melhorar de forma sustentável os desfechos clínicos dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERSANI, F. *et al*. Future perspectives from lung cancer pre-clinical models: new treatments are coming? Translational Lung Cancer Research, v. 9, n. 6, p. 2629-2644, 2020. DOI: 10.21037/tlcr-20-189.

BRANDÃO, H. N. *et al*. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. Química Nova, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010. DOI: 10.1590/S0100-40422010000600026.

CHOI, H. & CHANG, J. Targeted therapy for cancers: from ongoing clinical trials to FDA-approved drugs. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, 2023. DOI: 10.3390/ijms241713618.

COOPER, W. A. *et al.* Molecular biology of lung cancer. Journal of Thoracic Disease, Hong Kong, v. 5, supl. 5, 21 out. 2013. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03.

DE JAGER, V. D. *et al*. Developments in predictive biomarker testing and targeted therapy in advanced stage non-small cell lung cancer and their application across European countries. The Lancet Regional Health – Europe, v. 38, 2024. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100838.

FONG, K. M. *et al*. Lung cancer. 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Thorax, London, v. 58, n. 10, p. 892–900, out. 2003. DOI: 10.1136/thorax.58.10.892.

FRANKELL, A. M. *et al*. The evolution of non-small cell lung cancer (TRACERx). Nature, v. 616, n. 7956, p. 325-331, 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-05783-5.

GONTIJO, J. G. C.; FREITAS, A. C. R.; GARCIA, G. S. G. Avanços e desafios no tratamento do câncer de pulmão: uma revisão sistemática. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 7, p. 1468-1479, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n7p1468-1479.

GUO, Q. *et al*. Current treatments for non-small cell lung cancer. Frontiers in Oncology, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.945102.

HORINOUCHI, H. *et al*. Results from a phase Ib study of telisotuzumab vedotin in combination with osimertinib in patients with c-Met protein-overexpressing, EGFR-mutated locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on prior osimertinib. Annals of Oncology, v. 36, n. 5, p. 583-591, 2025. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.01.001.

JÄNNE, P. A. *et al*. Adagrasib in non–small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation. The New England Journal of Medicine, v. 387, p. 120–131, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

JÄNNE, P. A. *et al*. Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor–resistant, EGFR-mutated non–small cell lung cancer. Cancer Discovery, v. 12, n. 1, p. 74-89, 2022. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0715.

LE, X. *et al*. Landscape of EGFR-dependent and -independent resistance mechanisms to osimertinib. Clinical Cancer Research, Philadelphia, v. 27, n. 19, p. 5333–5343, 2021 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1542.

MACHADO, A. L. A. A terapia-alvo e o câncer de pulmão de pequenas e de não pequenas células. REMS – Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 4, n. 2, 2023. DOI: 10.51161/integrar/rems/3710.

MASSION, P. P. & CARBONE, D. P. The molecular basis of lung cancer: molecular abnormalities and therapeutic implications. Respiratory Research, London, v. 4, n. 1, p. 12, 2003. DOI: 10.1186/1465-9921-4-12.

MINA, S. *et al.* Emerging targeted therapies in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Cancers, v. 17, 2025. DOI: 10.3390/cancers17030353.

PASSARO, A. *et al*. Mechanisms of resistance to targeted therapies in EGFR-mutant lung cancer. Annals of Oncology, v. 32, n. 6, p. 799–812, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.206.

RAMALINGAM, S. S. *et al*. Overall survival with osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. The New England Journal of Medicine, v. 382, p. 41–50, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.

RESTREPO, J. *et al*. Identification and application of emerging biomarkers in treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review. Cancers, v. 16, 2024. DOI: 10.3390/cancers16132338.

SALMANI-JAVAN, E.; SOBRENOME, P.; ZARGHAMI, N. Recent advances in molecular targeted therapy of lung cancer: possible application in translational medicine. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, v. 27, n. 2, p. 122-133, 2024. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.72407.15749.

SCHOENFELD, A. J. *et al*. Tumor analyses reveal squamous transformation and MET amplification as mechanisms of resistance to osimertinib. Cancer Discovery, v. 10, n. 12, p. 1870–1887, 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0679.

SHAW, A. T. *et al*. Lorlatinib in advanced ALK-positive non–small-cell lung cancer. The New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2018–2029, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2025908.

SKOULIDIS, F. *et al*. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. The New England Journal of Medicine, v. 384, p. 2371–2381, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.

SOLOMON, B. J. *et al*. First-line lorlatinib versus crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. The New England Journal of Medicine, v. 383, p. 2018–2029, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.

SOUSA, G. F.; WLODARCZYK, S. R.; MONTEIRO, G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 50, n. 4, p. 693-701, 2014. DOI: 10.1590/S1984-82502014000400002.

WU, J. & LIN, Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, 2022. DOI: 10.3390/ijms232315056.

YANG, J. C. H. *et al*. Phase III KEYNOTE-789 study of pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor–resistant, EGFR–mutant, metastatic nonsquamous non–small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 42, n. 34, p. 4029-4039, 2024. DOI: 10.1200/JCO.23.02747.

ZHANG, C. *et al*. Neoadjuvant sintilimab plus chemotherapy in EGFR-mutant NSCLC: phase 2 trial interim results (NEOTIDE/CTONG2104). Cell Reports Medicine, v. 5, n. 7, 101615, 2024. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101615.

ZHANG, Z. *et al*. m6A regulators as predictive biomarkers for chemotherapy benefit and potential therapeutic targets for overcoming chemotherapy resistance in small-cell lung cancer. Journal of Hematology & Oncology, v. 14, 2021. DOI: 10.1186/s13045-021-01173-4.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 2

Edição XVIII

PERCEPÇÃO DO ENFERMEIRO SOBRE INTERVENÇÕES EM SAÚDE NA DOENÇA ONCOLÓGICA EM FIM DE VIDA

THAÍS PIRES GONÇALVES[1]
GUSTAVO SELENKO DE AQUINO[2]
MARINETE ESTEVES FRANCO[3]
JANAINA DOS SANTOS XAVIER[1]

[1]Egresso - Curso de Enfermagem do Centro Universitário Unicesumar.
[2]Docente – Centro Universitário Santa Cruz, Enfermeiro do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) e Doutorando em Enfermagem da UFPR.
[3]Coordenadora do Comitê de Enfermagem da ANCP, Enfermeira Paliativista do Hospital Nove de Julho.

Palavras-Chave: *Enfermagem Oncológica; Cuidados Paliativos; Assistência na Terminalidade da Vida.*

DOI 10.59290/9139202016

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças em seu estado avançado sem possibilidade de cura podem causar alterações físicas e psicológicas,e podem ser acompanhadas por sentimentos de medo e fragilidade devendo ser amenizadas por medidas de conforto. A Enfermagem dessa forma, utiliza-se dos cuidados paliativos, a fim de proporcionar alívio. Os profissionais de Enfermagem têm o desafio de discutir a doença em seu estado terminal e promover o cuidado desses indivíduos e seus familiares (MOREIRA, 2018).

Os cuidados paliativos são definidos como os cuidados da saúde ativos e integrais, destinados a pessoas de todas as idades com doenças graves, garantindo uma qualidade de vida e promovendo o alívio do sofrimento ao indivíduo, familiares e cuidadores (FIRMINO, 2022), isso ocorre por meio da identificação precoce, avaliação e tratamento de adversidades físicas, psicossociais e espirituais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A doença neoplásica maligna pode ser mencionada como um exemplo da necessidade de cuidados paliativos.

A neoplasia maligna apresenta-se como um problema de saúde pública, elevando o impacto socioeconômico nos países em desenvolvimento (VIDAL, 2018). A estimativa mundial realizada em 2018, aponta que afluíram no mundo 18 milhões de casos novos de neoplasias, sendo a incidência em homens (9,5 milhões), representando 53% dos casos novos e as mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos, com 9,6 milhões no número total de óbitos (INCA, 2019). Segundo atualização do INCA (2022) no Brasil a estimativa para o triênio de 2023-2025, é de 704.080 novos casos, considerando todas as neoplasias.

Em decorrência do progresso acelerado no diagnóstico e tratamento exigente e rigoroso da neoplasia maligna nas últimas décadas, é expressivo o aumento de indivíduos que estão curados ou prolongaram a sua expectativa de vida por um tempo maior que o esperado no diagnóstico inicial de doenças metastáticas. Desta forma, indivíduos em tratamento necessitam de suporte para prevenir, minimizar e aliviar os efeitos colaterais e toxicidades, além disso, para lidar com a doença de modo geral (BARRETO, 2017).

Há uma estimativa que anualmente mais de 56,8 milhões de pessoas, sendo que 25,7 milhões estarão em seu último ano de vida, necessitando de cuidados paliativos, das quais 78% vivem em países em desenvolvimento, sendo que apenas uma em cada 10 pessoas que precisam de cuidados paliativos estão recebendo o serviço (OPAS, 2021).

A Enfermagem tem o papel de articular uma assistência voltada a ações de integralidade humana incluindo o cuidado singular do indivíduo, respeitando as condutas éticas e legais, promovendo o manejo para controle de sintomas, enaltecendo a autonomia e independência, e facilitando a comunicação verbal e não verbal do indivíduo e seus familiares. O modelo de cuidados à saúde biopsicossocial vem sendo adotado nas instituições hospitalares de assistência à saúde (VENDAS, 2021).

O cuidado de Enfermagem à pessoa com neoplasia maligna não pode limitar-se à terapêutica do indivíduo, sendo necessário a ampliação para seus familiares. O Enfermeiro que trabalha em cuidados paliativos de indivíduos com doença oncológica necessitam ter conhecimentos específicos para orientar o doente e sua família nos cuidados a serem desenvolvidos. O Enfermeiro pode encontrar dificuldades para cuidar do indivíduo com doença oncológica, dentre essas, as relacionadas à formação profissional, à carência de recursos materiais e humanos; à ausência de estrutura física adequada; à dificuldade em lidar com a temática morte e à

influência do modelo curativista (BRANDÃO, 2017).

No mundo a cerca de 7.000 centros especializados em cuidados paliativos em mais de 90 países e apenas 40 deles estão situados no Brasil, sendo ele o 42° país no ranking da qualidade de morte de pacientes na pesquisa realizada pela *The Economist Intelligence Unit*, em 2015, englobando 80 países (SILVA, 2016). Além disso, apenas recentemente foi elaborada a primeira resolução que dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, sendo esta a resolução nº 41, de 31 de outubro de 2018 (BRASIL, 2018).

Por tratar-se de uma abordagem recente, as intervenções de cuidado a indivíduos com doença oncológica em fim de vida ainda não se encontram bem definidas e por isso se faz necessário a busca por estudos aprofundados sobre a temática, principalmente na Enfermagem. A equipe de enfermagem também possui diagnósticos e intervenções que possibilitam assistir o enfermo em sua integralidade e, identificá-los e estruturá-los é de grande importância para a melhora na assistência no processo de fim de vida (ANDRADE, 2013).

Frente a isso, o presente estudo teve por objetivo compreender a percepção de Enfermeiros Paliativistas sobre intervenções em saúde, direcionadas a indivíduos com doença oncológica em fim de vida.

MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo de abordagem exploratória (TOBAR & YALOUR, 2004), realizada com enfermeiros atuantes na área de cuidados paliativos, sendo incluído enfermeiros especialistas atuantes no serviço de Cuidados Paliativos no Brasil e excluído aqueles com menos de 6 (seis) meses de atuação no serviço. Esta pesquisa faz parte do projeto: "Intervenções de Enfermagem a indivíduos com doença oncológica sob cuidados paliativos em fim de vida".

A pesquisa seguiu todas as recomendações da Resolução n°466/12 que regulamenta as pesquisas com seres humanos (BRASIL, 2012), bem como da Resolução n°510/16 que dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais (BRASIL, 2016). Sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o CAAE 59891922400005539.

A amostra foi não probabilística e composta por 03 Enfermeiros, que se encaixaram nos critérios de inclusão e que posteriormente indicaram outros Enfermeiros que poderiam responder à pesquisa, utilizando a técnica de recrutamento de Bola de Neve (VINUTO, 2014). A pesquisa foi realizada por meio de entrevista semiestruturada gravada de forma online, sendo realizado as seguintes perguntas: O que você entende por cuidados em fim de vida?; Relate sobre sua experiência com cuidados em fim de vida a indivíduos oncológicos; Você enfrenta limitações e/ou dificuldades para realizar intervenções de Enfermagem em cuidados em fim de vida a indivíduos com doença oncológica? Se sim, quais?;Você conhece a Teoria do Conforto de Kolcaba? Se sim, qual sua importância para os cuidados em fim de vida?.

As entrevistas foram transcritas e categorizados por meio da análise categorial de Bardin (2016) e interpretadas pela da Teoria de Conforto de Kolcaba, sendo definida como a satisfação das necessidades humanas básicas por três tipos de conforto: alívio, tranquilidade e transcendência, e quatro contextos de conforto: físico, psicoespiritual, social e ambiental (LIMA, 2016).

Trata-se de um estudo qualitativo, de abordagem exploratória, desenvolvido com enfermeiros atuantes em cuidados paliativos. O relato do método foi organizado conforme o *che-*

cklist Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ), visando transparência e rigor na descrição da equipe de pesquisa, do processo de coleta e da análise.

O estudo integrou o projeto "Intervenções de Enfermagem a indivíduos com doença oncológica sob cuidados paliativos em fim de vida". Foram elegíveis enfermeiros especialistas atuantes em serviços de Cuidados Paliativos no Brasil, com atuação predominantemente hospitalar. Adotou-se como critério de exclusão tempo de atuação inferior a seis meses no serviço. O período de coleta de dados foi entre os meses de junho de 2022 a agosto de 2022.

A amostra foi não probabilística. O recrutamento inicial dos participantes chaves ocorreu pela técnica bola de neve, sendo eles contatados pelas redes sociais, conforme indicação de um dos pesquisadores responsáveis. Em seguida, foi solicitada a indicação de três novos participantes, sendo estes denominados sementes.

As entrevistas foram conduzidas por duas acadêmicas de Enfermagem do ultimo ano, que foram capacitadas pelo orientador do projeto sendo ele, homem, Enfermeiro docente e com experiência de seis anos com pesquisas qualitativas. As entrevistadoras utilizaram um diário de campo para manter o mesmo, sendo apresentado ao orientador seus questionamentos para diminuir o viés, condução e interpretação equivocada dos achados.

Os dados foram produzidos por entrevistas semiestruturadas, realizadas de forma online e gravadas, mediante consentimento. O roteiro contemplou as seguintes questões norteadoras: "O que você entende por cuidados em fim de vida?"; "Relate sobre sua experiência com cuidados em fim de vida a indivíduos oncológicos"; "Você enfrenta limitações e/ou dificuldades para realizar intervenções de Enfermagem em cuidados em fim de vida a indivíduos com doença oncológica? Se sim, quais?"; "Você conhece a Teoria do Conforto de Kolcaba? Se sim, qual sua importância para os cuidados em fim de vida?". A duração média das entrevistas foi de 12 minutos, sem entrevista de retorno, presentes apenas uma pesquisadora e o entrevistado e com as notas de campo das entrevistas registradas após cada entrevista.

As entrevistas foram transcritas na íntegra por dois pesquisadores, com dupla conferência das transcrições de áudio pelos mesmos. A análise seguiu a análise categorial proposta por Bardin, compreendendo etapas de pré-análise, exploração do material e tratamento/interpretação dos resultados. Após a categorização, os achados foram interpretados à luz da Teoria do Conforto de Kolcaba, compreendida como satisfação de necessidades humanas por três tipos de conforto (alívio, tranquilidade e transcendência) e quatro contextos (físico, psicoespiritual, social e ambiental).

A pesquisa seguiu as recomendações da Resolução nº 466/2012 e da Resolução nº 510/2016. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, CAAE 59891922400005539. Todos os participantes foram informados sobre objetivos, procedimentos, confidencialidade e liberdade de desistência, com registro de consentimento pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eletrônico. Os dados provenientes deste estudo foram armazenados em um drive online, ao qual somente o pesquisador responsável tem acesso, bem como os termos assinados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram contatados 23 enfermeiros, dos quais 14 participaram das entrevistas, sendo 13 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com idade entre 23 e 40 anos. O tempo de atuação na área de cuidados paliativos variou de 6 meses a 15 anos, sendo que a maioria atua há menos de 5 anos nesta área. O tempo médio de entrevista

gravada foi de 12 minutos, sendo a entrevista mais curta de 4 minutos e a mais longa de 36 minutos. As falas foram numeradas de acordo com a ordem em que as entrevistas ocorreram, com a letra E seguidas de números arábicos.

Durante a análise de dados emergiram as categorias Saberes, concepções e lacunas de compreensão sobre o fim de vida e cuidados paliativos e Prática assistencial do enfermeiro no cuidado paliativo em fim de vida.

Saberes, concepções e lacunas de compreensão sobre o fim de vida e cuidados paliativos:

No que se refere ao entendimento sobre cuidados em fim de vida, os participantes delimitaram esse cuidado como direcionado a pessoas em situação de provável última internação, momento em que se resgatam valores, vontades e desejos do paciente. Também foi descrito como cuidado proporcional à fase vivida, sem equivaler a abandono terapêutico, mas à priorização do que é pertinente no contexto do fim de vida, com ênfase no controle de sintomas para além da dimensão física, incluindo aspectos sociais, espirituais e psicológicos.

> "São cuidados direcionados para aqueles pacientes que provavelmente vão evoluir com a sua última internação, então é nesse momento em que são resgatados todos os valores, as vontades, os desejos daquele paciente". (E9)
> "É todo cuidado que vai proporcionar um controle de sintoma adequado para o paciente, não só sintoma físico, mas questões sociais, espirituais e psicológicas". (E8)
> "Cuidado proporcional à fase que o paciente está vivendo, vivenciando, então isso não quer dizer deixar de fazer coisas, mas sim fazer aquilo que é pertinente e faz sentido, e vai ao encontro dos valores aos pacientes, da família". (E13)

As falas sugerem que o início dos cuidados em fim de vida não aparece como um marco único e padronizado, mas como um reconhecimento progressivo ligado à terminalidade e à intensificação das necessidades do paciente. A centralidade atribuída a valores e desejos indica que o cuidado é compreendido como orientado por prioridades do indivíduo e se torna mais evidente quando sintomas e sofrimento exigem respostas mais assertivas. Esse entendimento converge com a necessidade de intensificar o controle de sintomas e ampliar a inclusão do cuidado multiprofissional diante do agravamento clínico (CARVALHO, 2018).

Além disso, a noção de proporcionalidade reforça que o cuidado não se caracteriza como "redução" de ações, mas como reorganização do que é ofertado, buscando coerência com o momento vivido e com o que é significativo para paciente e família. Nesse ponto, a definição apresentada aproxima-se do papel atribuído à Enfermagem na escuta terapêutica e na mediação entre valores do paciente e condutas pactuadas pela equipe multiprofissional, com foco em conforto ao longo da trajetória (ANDRES, 2021).

Quanto ao entendimento sobre a teoria de Kolcaba, observou-se heterogeneidade: alguns participantes reconheceram a relevância do conforto como objetivo central do cuidado no fim de vida, com olhar ampliado para paciente e família; outros relataram conhecimento superficial, sem aprofundamento.

> "É de vital importância ter uma equipe de enfermagem que entenda o uso dessa teoria voltada para o cuidado do final de vida, porque o conforto é uma das principais coisas que a gente deve atingir neste conceito". (E5)
> "Ver o paciente como unidade, ver a família junto também e colocar isso dentro de um conforto, que é o que a gente acaba proporcionando como ciência, como enfermagem e como ciência para esse paciente". (E7)
> "Ela coloca a parte do cuidado como um todo, olhar o paciente como um todo, o sofrimento que gera principalmente nessa parte de fim de vida, então ela se atenta mais a sintomas o bem-estar do paciente". (E1)
> "Não. Já ouvi falar, mas nada que eu tenha muito aprofundado, não vou saber nem te falar muito sobre ela". (E8)

Os depoimentos indicam que, quando a teoria é conhecida, ela é associada a um cuidado integral e à compreensão do conforto como finalidade do processo de cuidar, incluindo paciente e família como foco. Por outro lado, o reconhecimento de desconhecimento específico explicita uma lacuna que não invalida a busca pelo conforto na prática, mas sugere que esse cuidado pode ocorrer sem ser necessariamente nomeado, organizado ou sustentado por um referencial teórico explicitamente dominado. Nessa direção, os achados mantêm coerência com a discussão de que a Teoria do Conforto ultrapassa o físico e contempla dimensões ambiental, sociocultural e psicoespiritual, fornecendo linguagem e estrutura para uma prática vivenciada no cotidiano assistencial (CASTRO, 2021), ainda que nem todos consigam descrevê-la em termos teóricos.

As lacunas de compreensão também ficaram evidentes nas falas sobre a falta de entendimento da família acerca do processo de morte e do significado de cuidados paliativos, com dificuldades de aceitação e de alinhamento de expectativas sobre benefícios e intervenções no fim de vida.

> “A maior dificuldade mesmo é em questão as vezes da família aceitar que o paciente está em final de vida”. (E2)
> "Bastante dificuldade tanto em relação a família, porque às vezes a família da mesma maneira que não tem nenhum entendimento da própria doença da própria evolução da doença, às vezes tem família completamente o oposto, tem muito entendimento de doença, de tratamento, mas eles não têm o entendimento de que é cuidados paliativos". (E1)
> "A maior dificuldade, assim que essa, acho que nem seria falha de comunicação, é a falha do entendimento da família de perceber que ele precisa, que ele se beneficiaria em cuidados paliativos". (E7)

Os depoimentos posicionam a aceitação do fim de vida como obstáculo recorrente e mostram que a dificuldade familiar não se reduz ao conhecimento sobre doença e tratamento, pois pode haver compreensão biomédica e, ainda assim, faltar entendimento do papel e do benefício dos cuidados paliativos. Ao deslocar o foco de “falha de comunicação” para “falha de entendimento”, os participantes enfatizam que a barreira está ligada à forma como a família interpreta o processo de morte e o sentido do cuidado nesse período. Essa leitura sustenta o argumento de que morte e morrer permanecem tabu para muitos indivíduos, frequentemente associados a medo e negação, o que tende a dificultar a abordagem da equipe multidisciplinar e o alinhamento de expectativas no fim de vida (FITARONI, 2021). Desse modo, reforça-se a necessidade de abordar o tema de modo claro e objetivo, com explicitação do que é cuidado paliativo e do que se busca com as intervenções.

Prática assistencial do enfermeiro no cuidado paliativo em fim de vida:

Na prática assistencial, as ações atribuídas ao enfermeiro paliativista foram descritas como centrais no fim de vida, envolvendo acolhimento do paciente e família, observação contínua, intervenções pertinentes ao momento e gestão do cuidado, com advocacy pelas decisões do paciente e de sua família.

> "O enfermeiro paliativista na Oncologia tem muita atuação principalmente em fim de vida por acolher". (E6)
> "Confortar o paciente e conforto pra família, é isso que a gente faz diante de cada sintoma que o paciente vai apresentar e aí o conforto e essas medidas de conforto, tem que ser dadas tanto medicamento quanto apoio emocional, apoio espiritual, ter noção de cuidado com o ambiente, cuidado com a equipe também". (E4)
> "Aquele papel principal do enfermeiro, de ser responsável por gerenciar muito esse cuidado, e advogar principalmente pelo paciente pelas suas decisões e pela sua família" (E14).

As falas evidenciam que o cuidado do enfermeiro paliativista é compreendido como prática que combina ações clínicas e relacionais, com ênfase no acolhimento e na sustentação do conforto de paciente e família. A descrição de

intervenções que incluem medicação, apoio emocional e espiritual, além de atenção ao ambiente e à equipe, reforça a percepção de cuidado integral e de coordenação do processo assistencial. Essa leitura dialoga com a capacidade de gerenciamento e de cuidado holístico atribuída ao enfermeiro, orientado pela promoção de qualidade de vida e conforto no processo de morte, bem como com a articulação do cuidado por meio da comunicação interpessoal e do trabalho multiprofissional (SWAMI & CASE, 2018; GALLOTTI, 2021). Quando se destacam advocacy e decisões, o dado sustenta a discussão sobre autonomia e dignidade como elementos do cuidado no fim de vida, reforçando a necessidade de reavaliar continuamente cuidados e desejos do indivíduo, especialmente frente a limitações funcionais e dificuldades de comunicação com a equipe de saúde (FRANCO, 2019).

No que se refere à falta de treinamentos específicos, os participantes destacaram dificuldades associadas à atuação junto a equipes não capacitadas e à insuficiência de preparo técnico-científico em cuidados paliativos, incluindo desafios no manejo e na compreensão do uso de opioides.

> “Trabalhar ou uma equipe que não é capacitada [...], a falta de conhecimento, a falta de preparo técnico e científico dos profissionais, isso é uma coisa que atinge muito e afeta muito o cuidado paliativo principalmente no processo aí de fim de vida. (E1)
>
> “Uma das grandes limitações também você lidar com uma equipe que não tem especialização nenhuma”. (E6)
>
> “Minha maior dificuldade mesmo dentro da oncologia, mas não da oncologia, acho que de maneira geral é desmistificar as questões dos opióides, em especial o da morfina”. (E8)

Os participantes descrevem formação e especialização como condicionantes diretos da qualidade do cuidado, apontando que a falta de preparo técnico-científico fragiliza a assistência em um campo que exige domínio do controle de sintomas e de intervenções que envolvem dimensões psicossociais, espirituais e familiares. A menção ao manejo de opioides, especialmente morfina, aparece como exemplo concreto de lacuna formativa que pode produzir insegurança e limitações práticas. Nessa direção, os dados sustentam a discussão de que educação em cuidados paliativos amplia conhecimento e segurança para intervenções adequadas e dá sustentação à garantia de qualidade percebida por pacientes e familiares (CEZAR, 2019), reforçando a necessidade de formação contínua em um campo dinâmico e complexo.

Por fim, ao tratar de trabalhar com infraestrutura adequada, os participantes relataram experiências em serviços com cultura paliativista estabelecida, nas quais as limitações foram percebidas como menos frequentes, favorecendo a condução do cuidado em fim de vida.

> "Minha maior experiência foi em um hospital especializado [...] então o hospital especializado ou que já tem uma cultura né de fazer esse cuidado é mais tranquilo, não vejo limitação". (E4)
>
> "Como eu trabalho em hospice é… todo o perfil é paliativista né? então assim, não encontra muitas dificuldades". (E2)

As falas sugerem que a organização do serviço e a existência de uma cultura institucional paliativista atuam como facilitadores do cuidado no fim de vida, reduzindo limitações percebidas no cotidiano. A menção ao hospice reforça que, quando o perfil institucional é explicitamente paliativista, a prática encontra maior suporte estrutural e operacional para responder às necessidades de pacientes e familiares. Essa interpretação mantém coerência com o argumento de que infraestrutura especializada minimiza dificuldades diárias e favorece cuidado direcionado às necessidades específicas, com potencial de qualidade assistencial e impacto sobre hospitalizações e intervenções desnecessárias (ROZMAN, 2018; RAFAEL, 2018). No fechamento, esse conjunto de achados pode ser

articulado às recomendações apresentadas pela ANCP sobre necessidade de normalização, carência de profissionais especializados e escassez de serviços, além da persistência de interpretações equivocadas sobre cuidados paliativos, reforçando a importância de conscientização e de preparo do sistema diante do aumento de demanda (ANCP, 2022).

CONCLUSÃO

A teoria de Kolcaba é pouco explorada no contexto de cuidados paliativos em fim de vida apesar da mesma ser vivenciada pelas equipes de saúde diariamente, fazendo-se presente em cada ação voltada para o cuidado com o indivíduo. Assim como destaca-se a necessidade de desenvolver treinamentos e capacitação da equipe de enfermagem para os cuidados paliativos, já que a mesma precisa estar preparada e segura para realizar o cuidado de maneira holística, assim como comunicar-se efetivamente com indivíduo e família.

Também é possível perceber a necessidade de ampliar o conceito de boa morte, uma vez que a discussão sobre a morte ainda se trata de um tabu social, mas é de grande importância para promover a integralização do cuidado e atender as expectativas de cada indivíduo.

Por fim, nota-se a necessidade de elaborar um instrumento que contenham os cuidados a serem realizados no fim de vida, já que os cuidados em fim de vida são percebidos de forma diferente dos cuidados curativos e realizados de acordo com o agravo de cada indivíduo mas estes, de certo modo, são similares em sua essência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS (Brasil) (org.). ANCP e Cuidados Paliativos no Brasil. 2022. Disponível em: https://paliativo.org.br/. Acesso em: em: 27 nov. 2025.

ANDRADE, C. G.; COSTA, S. F. G.; LOPES, M. E. L. Cuidados paliativos: a comunicação como estratégia de cuidado para o paciente em fase terminal. Ciência & Saúde Coletiva, v. 18, n. 9, p. 2523-2530, 2013. DOI: 10.1590/S1413-81232013000900006.

ANDRES, S. C. *et al*. Assistência de enfermagem a pacientes em cuidados paliativos. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 6, e55910616140, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.16140.

BARRETO, R. R. Cuidados paliativos. Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO), 2017.

BRANDÃO, M. C. P. *et al.* Cuidados paliativos do enfermeiro ao paciente oncológico. Revista Brasileira de Saúde Funcional, v. 1, n. 2, p. 76-88, 2017. DOI: 10.25194/rebrasf.v5i2.879.

CARVALHO, R. T. de. Manual da Residência de Cuidados Paliativos. São Paulo: Manoele, 2018.

CASTRO, M. C. F. *et al.* Total pain and comfort theory: implications in the care to patients in oncology palliative care. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 42, n. 1, p. 1-7, 2021. DOI: 10.1590/1983-1447.2021.20200311.

CEZAR, V. S. *et al.* Educação permanente em cuidados paliativos: uma proposta de pesquisa-ação. Revista Pesquisa Cuidado é Fundamental (Online), v. 11, p. 325-332, 2019.

FIRMINO, F.; TROTTE, L. A. C.; SILVA, R. S. Competências da(o) enfermeira(o) especialista em cuidados paliativos no Brasil. Academia Nacional de Cuidados Paliativos, São Paulo, 2022.

FITARONI, J. B.; BOUSFIELD, A. B. S.; SILVA, J. P. Morte nos cuidados paliativos: representações sociais de uma equipe multidisciplinar. Psicologia: Ciência e Profissão, v. 41, 2021. DOI: 10.1590/1982-3703003209676.

FRANCO, M. E. Percepção de dignidade de pacientes em cuidados paliativos. Texto & Contexto Enfermagem, v. 28, 2019. DOI: 10.1590/1980-265X-TCE-2018-0142.

GALLOTTI, F. C. M. Nurse training from the perspective of integral care and teamwork. Research, Society and Development, v. 10, n. 1, p. e24110111724, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.11724.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019. 122 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 27 nov. 2022.

LIMA, J. V. F. *et al.* Utilidade da teoria do conforto para o cuidado clínico de enfermagem à puérpera: análise crítica. Revista Gaúcha de Enfermagem, p. 1-5, dez. 2016. DOI: 10.1590/1983-1447.2016.04.65022.

MOREIRA, D. Paciente oncológico em fase terminal: cuidados paliativos como medida de conforto. Revista Equilíbrio Corporal Saúde, v. 9, n. 1, p. 8-32, jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). OMS divulga recursos para lidar com flagrante escassez de serviços de cuidados paliativos de qualidade. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-10-2021-oms-divulga-recursos-para-lidar-com-flagrante-escassez-servicos-cuidados>. Acesso em: 5 fev. 2022.

RAFAEL, S. Z. Custos e qualidade de vida de pacientes em cuidados paliativos. Revista de Enfermagem UFPE On Line, v. 12, n. 6, p. 1688-1695, jun. 2018.

ROZMAN, L. M. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos. 2018. 157 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SILVA, S. M. A. da. Os cuidados ao fim da vida no contexto dos cuidados paliativos. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 62, n. 3, p. 253-257, 2016. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2016v62n3.338

SWAMI, M. K. & CASE, A. A. Cuidados paliativos eficazes: o que está envolvido? Cancer Network – Journal of Oncology, 2018.

TOBAR, F. & YALOUR, M. R. Como fazer teses em saúde pública: conselhos e ideias para formular projetos e redigir teses e informes de pesquisa. Rio de Janeiro: Fiocruz, 172 p., 2004.

VENDAS, C. L. C. *et al.* Contribuições e dificuldades da equipe de enfermagem na implementação dos cuidados paliativos ao paciente oncológico. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 3, e30410312460, 2021.

VIDAL, A. L. P. *et al.* Espiritualidade e cuidados paliativos no tratamento de pacientes oncológicos. In: CIPEEX – Congresso Internacional de Pesquisa, Ensino e Extensão, 3., 2018, Anápolis. Anais [...]. Anápolis: Unievangélica, v. 2, p. 1149-1160, 2022.

VINUTO, J. A amostragem em bola de neve na pesquisa qualitativa: um debate em aberto. Temáticas, v. 22, n. 44, p. 203–220, 2014. DOI: 10.20396/tematicas.v22i44.10977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO definition of palliative care. Geneva: WHO, 2017.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 3

Edição XVIII

PREVENÇÃO E MANEJO DE EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA

LUCCA PASSAGLIA DIAS[1]
ANA JÚLIA CARVALHO REZENDE[1]
CAIQUE DE ALMEIDA SOARES[1]
EVELYN VILELA SANTOS[1]
ISABELA MACHADO RIOS[1]
LUANA LOPES DELGADO ZAGUI[1]
MARIA EDUARDA ARAÚJO GUAY DE GOIÁS[1]
MARIA FERNANDA JACOBINO DE SOUSA[1]
NATÁLIA DE OLIVEIRA AQUINO[1]
NATAN MIRANDA FERREIRA BRAGA DE CASTRO[1]
OTÁVIO AUGUSTO PIMENTEL LEMOS[1]
PÂMELLA ARAÚJO CARDOSO JUSCELINO[1]
PAULA MENESES MARTINS[1]
PEDRO BIZZOTTO ALCÂNTARA[1]
YASMIN TÊRTO CUNHA[1]

[1]*Discente — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Jataí (UFJ).*

Palavras-Chave: *Antineoplásicos; Conduta do Tratamento Medicamentoso; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.*

DOI 10.59290/6013049900

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer representa um problema central de saúde pública mundial, figurando entre as principais causas de morte e constituindo, consequentemente, um importante obstáculo à ampliação da expectativa de vida. O envelhecimento, associado a mudanças no comportamento e no ambiente - como alterações estruturais que afetam a mobilidade, a recreação, a dieta, além da exposição a poluentes ambientais -, favorece o aumento da incidência e da mortalidade por câncer. No Brasil, estimou-se 704 mil novos casos de câncer em 2023, sendo 221 mil de pele não melanoma e 7900 na população infantojuvenil (SANTOS *et al.*, 2023).

A campanha para o triênio 2025 a 2027, proposta pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC), com o tema "Unidos pelo Único", enfatiza o cuidado centrado na pessoa e a adoção de estratégias inovadoras para gerar impactos significativos. A UICC é uma organização não governamental sediada em Genebra, Suíça, que reúne entidades de 160 países, incluindo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) do Brasil. Desse modo, ao olhar para a história humana única por trás de cada diagnóstico, é possível centrar o tratamento na pessoa, integrando as necessidades individuais e possibilitando melhores desfechos na saúde do paciente oncológico.

De acordo com as estimativas globais atualizadas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), 20% dos homens ou das mulheres desenvolvem câncer ao longo da vida, sendo a mortalidade decorrente da doença de 11,1% nos homens e 8,3% nas mulheres. Em 2022, houve 20 milhões de novos casos e 9,7 milhões de óbitos, em todo o mundo, incluindo o câncer de pele não melanoma. Desses, em 2022, a incidência era maior no câncer de pulmão, seguido da neoplasia de mama e, depois, o colorretal. Quanto à mortalidade, o cenário muda: o maior número de óbitos é do câncer de pulmão, em seguida, colorretal, fígado e mama. Ainda, segundo as previsões da IARC, haverá 35 milhões de novos casos de câncer até 2050, o que determina vidas perdidas, prejuízos econômicos e sociais para os países (BRAY *et al*., 2024).

Além disso, uma parcela expressiva dos pacientes apresenta reações adversas graves ou potencialmente fatais relacionadas ao uso de medicamentos para tratamento do câncer. Diante da ampla variabilidade dos eventos adversos associados aos agentes antineoplásicos, a avaliação e o manejo desses eventos adversos ainda permanecem, em grande medida, parcialmente elucidados (TSAI & MA, 2023).

Diante desse cenário preocupante, são essenciais o diagnóstico precoce e a execução de terapêuticas oncológicas com acompanhamento contínuo, reduzido impacto à qualidade de vida e menores desfechos de mortalidade. O objetivo deste estudo foi elencar estratégias preventivas e de manejo a fim de evitar os efeitos adversos da quimioterapia, mantendo a eficácia antineoplásica e a adesão ao tratamento. Para isso, o estudo reforça ser imprescindível considerar a individualidade do paciente, comorbidades, risco e condições clínicas, além da integração da equipe multidisciplinar. Nesse contexto, a prevenção e o manejo dos efeitos colaterais da quimioterapia demandam estratégias integradas que envolvem intervenções farmacológicas e não farmacológicas, monitoramento clínico e funcional contínuo e a atuação coordenada da equipe multiprofissional, com vistas à manutenção da intensidade de dose, à segurança terapêutica e à qualidade de vida do paciente oncológico.

Portanto, ampliar o conhecimento sobre prevenção e manejo de efeitos colaterais do tratamento oncológico a toda a equipe multiprofis-

sional favorece a sua incorporação ao plano terapêutico individual. Assim, é possível a diminuição dos desfechos clínicos e dos desconfortos, oferecendo uma melhor sobrevida à história por trás do diagnóstico.

MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, com levantamento de dados realizado nas bases PubMed, Scielo e LILACS. A estratégia de busca estruturou-se mediante o cruzamento dos descritores e operadores booleanos: "*Antineoplastic Agents" AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" AND "Patient Care*". Para o refinamento dos resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: artigos publicados nos últimos cinco anos e disponibilidade de texto completo gratuito (*Free Full Text*). Como critério de exclusão, foram desconsideradas revisões sistemáticas e meta-análises, priorizando a seleção de estudos primários, resultando em 11 trabalhos. A análise final fundamentou-se em critérios de pertinência temática, selecionando os 10 estudos que integram simultaneamente a terapêutica antineoplásica, seus efeitos adversos e as práticas de cuidado ao paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevenção

Os resultados desta pesquisa evidenciam que a efetividade do tratamento oncológico contemporâneo está intrinsecamente associada à adoção de estratégias integradas para prevenção e manejo de toxicidades. A incorporação articulada de intervenções farmacológicas, monitoramento funcional precoce e atuação multiprofissional tem se mostrado essencial para garantir segurança, adesão e continuidade terapêutica, sem comprometer a eficácia antitumoral.

O estudo "*Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer* (ACIS)", publicado na *The Lancet Oncology*, avaliou a intensificação do bloqueio do eixo androgênico em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, ainda não submetidos à quimioterapia para doença metastática. A associação de apalutamida ao regime padrão com abiraterona e prednisona proporcionou ganho significativo em sobrevida livre de progressão radiográfica. Entretanto, não houve benefício estatisticamente significativo em sobrevida global na análise final. O maior controle tumoral foi acompanhado por aumento na incidência de eventos adversos, inclusive de maior gravidade, evidenciando que a intensificação terapêutica exige ponderação criteriosa entre eficácia clínica e risco de toxicidade (SAAD *et al.*, 2021).

A reflexão sobre benefício clínico versus risco terapêutico também se impõe no campo da cardio-oncologia, especialmente em neoplasias como o câncer de mama, cujo tratamento frequentemente envolve agentes potencialmente cardiotóxicos. Nesse contexto, vêm sendo desenvolvidas estratégias voltadas à prevenção e mitigação da disfunção ventricular associada à quimioterapia, combinando rastreamento precoce, intervenções farmacológicas e abordagens não farmacológicas.

Sob a perspectiva do monitoramento funcional, o estudo SUCCOUR, descrito no artigo "*Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy*", demonstrou que a avaliação baseada no strain longitudinal global (GLS) permite identificar precocemente disfunção ventricular esquerda quando comparada à análise convencional pela fração de ejeção. Essa maior sensibilidade diagnóstica possibilitou a introdução antecipada de terapias cardioprotetoras, reforçando

o valor da vigilância ecocardiográfica sistemática como ferramenta preventiva (NEGISHI *et al.*, 2023).

De forma complementar, intervenções estruturadas de condicionamento físico também demonstraram impacto relevante. O ensaio ONCORE, "*Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy*", evidenciou que um programa supervisionado de exercícios atenuou o declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em mulheres com câncer de mama inicial tratadas com antraciclinas e/ou anti-HER2. Além da preservação da função cardíaca, observaram-se benefícios metabólicos e manutenção da capacidade funcional, sem registro de eventos adversos significativos, o que sustenta a incorporação da reabilitação cardio-oncológica como componente do cuidado integral (DÍAZ-BALBOA *et al*., 2024).

No âmbito farmacológico, estratégias guiadas por estratificação de risco também têm sido exploradas. O estudo "*Risk-guided cardioprotection with carvedilol in patients with breast cancer (CCT guide)"* propôs a administração seletiva de carvedilol em pacientes classificados como de maior risco para cardiotoxicidade. Entre essas, o fármaco apresentou boa tolerabilidade e baixa incidência de efeitos adversos relevantes, sugerindo que a individualização terapêutica pode otimizar a relação risco-benefício na prevenção cardiovascular (JUNG *et al.*, 2025). Em perspectiva semelhante, um ensaio publicado na Supportive Care in Cancer avaliou o montelucaste como agente adjuvante na prevenção da cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina, observando redução significativa de biomarcadores de estresse miocárdico, inflamação e remodelamento cardíaco, sem incremento de toxicidade sistêmica. Esses achados apontam para um potencial efeito cardioprotetor que ainda demanda confirmação em estudos de maior escala (GOMAA *et al.*, 2025).

Para além das complicações cardiovasculares, as toxicidades cutâneas representam importante fator limitante da adesão e da manutenção da intensidade de dose em terapias sistêmicas. No contexto preventivo, o estudo D-TORCH, publicado na revista Trials, avaliou o uso profilático de diclofenaco tópico a 1% em pacientes tratados com capecitabina, com o objetivo de reduzir a incidência e a gravidade da síndrome mão-pé. A aplicação iniciada concomitantemente ao início da quimioterapia resultou em diminuição significativa de toxicidade cutânea grau ≥2, sem comprometer a eficácia antineoplásica. Esses resultados sustentam o papel do diclofenaco tópico como estratégia preventiva baseada na modulação da resposta inflamatória local, contribuindo para maior tolerabilidade e preservação da intensidade de dose planejada (SANTHOSH *et al*., 2022).

A prevenção de eventos adversos, entretanto, extrapola intervenções farmacológicas e tópicas, estendendo-se ao acompanhamento sistemático do tratamento. Estudo publicado no *Biological and Pharmaceutical Bulletin* demonstrou que consultas farmacêuticas ambulatoriais em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tratados com erlotinibe favoreceram maior manutenção da intensidade de dose relativa, por meio da identificação precoce de toxicidades e interações medicamentosas. Embora não tenha sido observado impacto significativo em sobrevida livre de progressão, a melhora na tolerabilidade reforça o papel central da atenção farmacêutica na segurança terapêutica (NISHIBE-TOYOSATO *et al.*, 2021).

Nessa mesma perspectiva, o método *Therapeutic Outcomes Monitoring* (TOM) consolida-se como modelo estruturado de acompanhamento farmacoterapêutico, permitindo a identificação precoce de problemas relacionados a

medicamentos e a prevenção de desfechos negativos associados à farmacoterapia. A educação do paciente, incluindo orientações quanto à administração, armazenamento e potenciais interações, integra essa abordagem, promovendo adesão, autonomia e redução de riscos evitáveis (CATALDO *et al.*, 2022).

Por fim, no contexto preventivo, a laserterapia transcutânea ILIB demonstrou potencial para atuar na manutenção dos parâmetros hematológicos mínimos necessários à continuidade da quimioterapia, configurando-se como estratégia adjuvante de prevenção de citopenias induzidas pelo tratamento antineoplásico. Em um ensaio publicado na revista *Nursing*, os pacientes foram incluídos a partir do segundo ciclo quimioterápico, período em que usualmente se observa maior risco de queda hematológica. A eficácia foi evidenciada quando os indivíduos conseguiram manter níveis adequados de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas, evitando atrasos ou suspensões terapêuticas. Dessa forma, o ILIB apresenta-se como intervenção não farmacológica capaz de reduzir a probabilidade de anemia, neutropenia e plaquetopenia clinicamente significativas, contribuindo para maior segurança e continuidade do tratamento (LIMA *et al.*, 2022).

Manejo

O manejo dos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia exige atuação integrada e multidisciplinar, fundamentada na vigilância contínua e na tomada de decisões compartilhadas. Nesse contexto, a condução clínica pode abranger a notificação de reações adversas aos órgãos competentes, a proposição de substituições terapêuticas e a introdução de novas intervenções destinadas ao tratamento de condições não previamente contempladas (CATALDO *et al.*, 2022). Destaca-se, ainda, o papel do farmacêutico no ajuste de cronogramas de administração, com o objetivo de minimizar desconfortos, bem como no encaminhamento do paciente a outros profissionais de saúde quando os efeitos adversos comprometem de maneira significativa a qualidade de vida. O acompanhamento rigoroso, além de contribuir para a segurança do paciente, também favorece a redução de custos hospitalares associados a complicações do tratamento antineoplásico (CATALDO *et al.*, 2022).

No que se refere ao manejo da reação cutânea mão-pé já instalada, o acompanhamento clínico sistemático, com classificação da toxicidade segundo os critérios do NCI-CTCAE, possibilita a implementação de intervenções graduadas de acordo com a gravidade apresentada. Nesse contexto, o creme com ureia a 10% é empregado como medida de suporte voltada à restauração da barreira cutânea, à redução do ressecamento e ao alívio do desconforto local. Sua utilização integra um conjunto de condutas que inclui terapias tópicas complementares, orientações de autocuidado e, quando necessário, ajustes posológicos do agente antineoplásico. Embora não tenha demonstrado impacto isolado na incidência global da toxicidade, sua aplicação no contexto terapêutico contribui para o controle sintomático e para a manutenção da continuidade do tratamento oncológico (LIEN *et al.*, 2022).

De forma semelhante, sob a perspectiva do manejo clínico da síndrome mão-pé, o diclofenaco tópico evidencia utilidade sobretudo nos estágios iniciais da toxicidade. A intervenção com um agente anti-inflamatório de ação local pode atenuar a progressão das lesões cutâneas, reduzir dor e eritema e, consequentemente, minimizar a necessidade de reduções de dose ou interrupções temporárias da capecitabina. Assim, sua utilização insere-se em uma abordagem terapêutica escalonada, alinhada aos critérios de gravidade estabelecidos, favorecendo o

controle dos sintomas e a continuidade segura do regime quimioterápico (SANTHOSH *et al*., 2022).

A relevância da atuação interprofissional na condução de eventos adversos é evidenciada no estudo "*The Influence of Intervening on the Pharmaceutical Consultation Targeting Outpatients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Receiving Erlotinib Treatment*", publicado no periódico *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. A intervenção farmacêutica foi associada a melhora significativa na intensidade de dose relativa do erlotinibe, refletindo maior adesão e otimização terapêutica. No total, foram registradas 101 propostas terapêuticas aceitas pelos médicos, majoritariamente direcionadas ao controle de distúrbios cutâneos e sintomas gastrointestinais, o que demonstra manejo mais rigoroso e oportuno das toxicidades. Embora não tenha sido observada melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão, os achados indicam que o acompanhamento farmacêutico contribui para maior continuidade terapêutica e para a segurança clínica (NISHIBE-TOYOSATO *et al.*, 2021).

Sob a perspectiva do manejo, a intervenção de laserterapia transcutânea ILIB também mostrou efeito terapêutico ao promover a elevação de parâmetros hematológicos previamente reduzidos, favorecendo a reversão de quadros de anemia, neutropenia e/ou plaquetopenia já estabelecidos durante a quimioterapia. Conforme descrito por Lima *et al*. (2022), a resposta positiva foi observada não apenas na estabilização, mas também no aumento dos níveis celulares, permitindo a retomada ou manutenção da intensidade de dose planejada. Esses achados sugerem que o ILIB pode atuar como alternativa ou complemento às terapias medicamentosas convencionais e até mesmo às transfusões sanguíneas, ampliando as possibilidades de condução clínica das complicações hematológicas no tratamento oncológico (LIMA *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A análise dos estudos evidencia que a prevenção e o manejo dos efeitos colaterais da quimioterapia constituem pilares fundamentais para a efetividade do tratamento oncológico contemporâneo. Os achados demonstram que a adoção de estratégias integradas, envolvendo intervenções farmacológicas, monitoramento clínico e funcional precoce, além de abordagens não farmacológicas, contribui significativamente para a redução da toxicidade, melhoria da tolerabilidade e manutenção da intensidade de dose dos esquemas terapêuticos.

No âmbito preventivo, destacam-se intervenções baseadas em estratificação de risco, monitoramento avançado e a incorporação de medidas, como reabilitação física e terapias adjuvantes, que atuam na mitigação de complicações. Paralelamente, estratégias direcionadas a toxicidades específicas, como as cutâneas, demonstram impacto relevante na adesão e continuidade do tratamento. Esses resultados reforçam a importância de uma abordagem personalizada, que considere as características clínicas do paciente e o perfil de toxicidade dos agentes utilizados.

Quanto ao manejo, observa-se que a atuação multiprofissional, com destaque para o acompanhamento farmacêutico, é essencial para a identificação precoce e intervenção ideal diante de eventos adversos. A implementação de protocolos estruturados, aliados à educação do paciente, favorece a segurança terapêutica, reduz complicações e otimiza desfechos clínicos, mesmo na ausência de impacto direto em sobrevida em alguns contextos.

Dessa forma, conclui-se que o cuidado oncológico eficaz transcende a ação antineoplásica isolada, exigindo uma abordagem abran-

gente, contínua e centrada no paciente. A integração entre prevenção e manejo dos efeitos adversos, além de potencializar os benefícios do tratamento, também promove melhor qualidade de vida. Por fim, ressalta-se a necessidade de novos estudos clínicos, especialmente de maior escala e com delineamentos mais robustos, que consolidem evidências e ampliem as possibilidades terapêuticas no contexto discutido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, F. *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21822.

CATALDO, R. R. V. *et al*. Use of therapeutic outcomes monitoring method for performing of pharmaceutical care in oncology patients. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 28, n. 4, p. 884–891, 2022. DOI: 10.1177/10781552211073131.

DÍAZ-BALBOA, E. *et al*. Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy: The ONCORE randomized controlled trial. Progress in Cardiovascular Diseases, v. 85, p. 74–81, 2024. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.01.002.

GOMAA, N. F. *et al*. Evaluating the role of montelukast on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Supportive Care in Cancer, v. 33, n. 10, p. 897, 2025. DOI: 10.1007/s00520-025-08970-2.

JUNG, W. *et al*. Risk-guided cardioprotection with carvedilol in patients with breast cancer (CCT guide): a phase 1 randomized clinical trial. Breast Cancer Research and Treatment, v. 211, n. 2, p. 293–305, 2025. DOI: 10.1007/s10549-024-07290-7.

LIEN, R. Y. *et al*. Validation of the prophylactic efficacy of urea-based creams on sorafenib-induced hand-foot skin reaction in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomised experiment study. Cancer Reports, v. 5, n. 7, e1532, 2022. DOI: 10.1002/cnr2.1532.

LIMA, T. O. de *et al*. Laserterapia transcutânea para efeitos adversos hematopoiéticos de quimioterápicos antineoplásicos: ensaio clínico randomizado. Nursing (Ed. bras., Impr.), p. 7826-7840, 2022. DOI: 10.36489/nursing.2022v25i292p7826-7840.

NEGISHI, T. *et al*. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 3-year results of the SUCCOUR trial. JACC: Cardiovascular Imaging, v. 16, n. 3, p. 269–278, 2023. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.07.015.

NISHIBE-TOYOSATO, S. *et al*. The influence of intervening on the pharmaceutical consultation targeting outpatients with advanced non-small cell lung cancer receiving erlotinib treatment. Biological & Pharmaceutical Bulletin, v. 44, n. 9, p. 1280–1285, 2021. DOI: 10.1248/bpb.b21-00236.

SAAD, F. *et al*. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. The Lancet Oncology, v. 22, n. 11, p. 1541–1559, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00464-4.

SANTHOSH, A. *et al*. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine (the D-TORCH study). Trials, v. 23, n. 1, p. 420, 2022. DOI: 10.1186/s13063-022-06391-7.

SANTOS, M. O. *et al*. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 69, n. 1, p. 213700, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.2137.

TSAI, P. F. & MA, K. S. K. Editorial: Assessment and management of adverse drug reactions in oncology. Frontiers in Allergy, v. 4, p. 1223078, 2023. DOI: 10.3389/falgy.2023.1223078.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 4

Edição XVIII

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E TROMBOSE: REVISÃO FISIOPATOLÓGICA E RELATO DE CASO

MATHEUS JUNQUEIRA PEREIRA CAMARGO[1]
MARINA RESENDE MENDONÇA[1]
SAMUEL ANTUNES CORREIA BOMFIM[1]
DIANA ISABEL SADIR SABBAG[2]
MARIA JÚLIA BERNÁTH PICCOLOTTO[2]
LAURA TAJARA FLEURY[2]
ISABELA ZULLO DE BIASI[2]
ROGERIO MARQUES GUIMARÃES[1]
ANDRESSA TELES PIMENTA[1]
LORENA BEDOTTI RIBEIRO[3]
JAMILE ELITA DE CASTRO CUNHA[3]

[1]Residente de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Celso Pierro.
[2]Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
[3]Docente – Hospital e Maternidade Cleso Pierro.

Palavras-Chave: *Hemoglobinúria Paroxística Noturna; Trombose Venosa Esplênica; Citometria de Flux.*

DOI 10.59290/1290025420

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Definição e Base Genética

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, adquirida e com risco de vida, caracterizada por uma tríade clínica clássica: hemólise intravascular crônica, citopenias (insuficiência medular) e uma propensão marcante a eventos trombóticos, frequentemente em locais atípicos (PARKER *et al*., 2005; BRODSKY, 2014). Do ponto de vista genético, a HPN resulta de uma mutação somática no gene *PIG-A* (fosfatidilinositol glicano classe A), localizado no cromossomo X, que ocorre em uma célula-tronco hematopoiética multipotente.

O gene *PIG-A* é essencial para a biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Sem essa âncora lipídica, dezenas de proteínas de superfície celular não conseguem se fixar à membrana plasmática das células sanguíneas (LUZZATTO, NOTARO, 2023/2024). Entre as proteínas ancoradas por GPI ausentes, destacam-se o CD55 (Fator de Aceleração do Decaimento - DAF) e o CD59 (Inibidor Reativo de Lise de Membrana - MIRL), que são reguladores cruciais da cascata do complemento.

Fisiopatologia da Hemólise

Em indivíduos saudáveis, o CD55 previne a formação e amplificação das C3 e C5 convertases, enquanto o CD59 impede a incorporação do componente C9 ao Complexo de Ataque à Membrana (MAC). Na HPN, a deficiência dessas proteínas deixa os eritrócitos clonais altamente suscetíveis à ativação contínua da via alternativa do complemento. Isso resulta na formação irrestrita do MAC na superfície das hemácias, culminando em hemólise intravascular maciça, liberação de hemoglobina livre no plasma e lactato desidrogenase (LDH) em níveis exacerbados (SCHREZENMEIR *et al*., 2020; ROTHER *et al*., 2005).

A Complexa Fisiopatologia da Trombose na HPN

A trombose é a manifestação clínica mais temida da HPN, respondendo por até 40% a 67% das mortes associadas à doença antes do advento das terapias de inibição do complemento (HILLMEN *et al*., 1995). A fisiopatologia do estado pró-trombótico é multifatorial, sendo a hemólise intravascular o seu principal motor (PEFFAULT DE LATOUR *et al*., 2008).

Depleção de Óxido Nítrico (NO): A hemoglobina livre no plasma decorrente da lise eritrocitária atua como um potente "sequestrador" de óxido nítrico. O NO é um regulador crítico do tônus vascular, além de inibir a ativação e agregação plaquetária. Sua depleção gera disfunção endotelial profunda, espasmos musculares lisos (causando dor abdominal, disfagia e disfunção erétil) e hiper-reatividade plaquetária (ROTHER *et al*., 2005; KELLY *et al*., 2011).

Ativação Plaquetária e Micropartículas: As plaquetas de pacientes com HPN também são deficientes em CD55 e CD59. A ativação do complemento sobre a membrana plaquetária leva à exocitose de grânulos pró-coagulantes e à liberação de microvesículas ricas em fosfatidilserina, que fornecem uma superfície catalítica potente para a conversão de protrombina em trombina (WEITZ, BATES, 2019).

Fator Tecidual e Inflamação: O fragmento C5a, gerado em excesso durante a ativação do complemento, é uma potente anafilatoxina que recruta leucócitos e estimula a expressão de fator tecidual no endotélio e nos monócitos, desencadeando a cascata de coagulação extrínseca (PEFFAULT DE LATOUR *et al*., 2008; HILL, KELLY, HILLMEN, 2013).

Epidemiologia e Sítios Atípicos

Ao contrário das trombofilias hereditárias clássicas, a HPN apresenta um tropismo singu-

lar pelo sistema venoso esplâncnico e intracraniano. A Síndrome de Budd-Chiari (trombose de veias hepáticas) é uma apresentação clássica. Tromboses nas veias mesentéricas, esplênica, porta e seios cavernosos são frequentes. Tromboses arteriais, embora menos comuns, também podem ocorrer em leitos coronarianos e cerebrais (HILLMEN *et al*., 1995; AGENO *et al*., 2017). O diagnóstico diferencial de qualquer dor abdominal aguda em paciente com anemia não esclarecida deve obrigatoriamente incluir a exclusão de isquemia mesentérica/esplâncnica por HPN.

Este artigo tem como por objetivo relatar um caso de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) com apresentação inicial atípica de trombose venosa esplâncnica, correlacionando os achados clínicos com a fisiopatologia trombótica da doença. Busca-se reforçar a importância do reconhecimento precoce dessa condição rara, destacando os mecanismos envolvidos na trombogênese mediada pelo complemento e o impacto do diagnóstico oportuno e do tratamento específico na redução da morbimortalidade.

MÉTODO

Trata-se de um relato de caso produzido a partir de caso clínico real de Hemoglobinúria Paroxística Noturna diagnosticado em um hospital universitário em Campinas - SP, e uma revisão de literatura e fisiopatologia, realizada entre os meses de setembro de 2025 e fevereiro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e UpToDate. Foram utilizados artigos nos idiomas português e inglês , juntamente, com a coleta e revisão dos dados de prontuários referentes ao período em que o paciente esteve sob os cuidados da equipe médica do referido hospital, desde a sua admissão até o momento do desfecho do caso ambulatorialmente, analisando parâmetros de sinais vitais, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, processados dentro do referido serviço, com os respectivos laudos e as informações contidas nos relatórios redigidos pelos membros da equipe médica responsáveis pela evolução do paciente durante a sua admissão e internação no serviço. As informações obtidas em prontuários foram sintetizadas na forma de relato de caso e aquelas obtidas em artigos foram usadas no desenvolvimento da discussão do trabalho. Não foram utilizados recursos financeiros institucionais para a realização deste trabalho.

RELATO DE CASO

Identificação e Apresentação Inicial: E.S.V, paciente do sexo masculino, 31 anos de idade, procurou o serviço de pronto-socorro apresentando um quadro inicial de febre diária, calafrios, cefaleia intensa, dispneia progressiva aos esforços e perda de peso involuntária de 5 kg em um período de 1 mês. A história clínica recente chamava atenção para um quadro prévio suspeito de dengue.

Investigação Laboratorial: O paciente foi submetido a um protocolo de investigação de "febre a esclarecer". Os exames laboratoriais admissionais revelaram uma pancitopenia grave, com marcadores evidentes de hiper-hemólise:

Hemoglobina: 5,5 g/dL (anemia grave)

Hematócrito: 17,4%

Leucócitos: 31.100 células/mm³ (com desvio à esquerda)

Plaquetas: 18.000/mm³ (plaquetopenia severa)

Reticulócitos: 6,02% (resposta medular à destruição periférica)

Desidrogenase Láctica (LDH): 1.343 UI/L (elevação substancial)

Bilirrubinas: Aumentadas (à custa de bilirrubina indireta)

Sorologias: HIV, Hepatite B e C negativas.

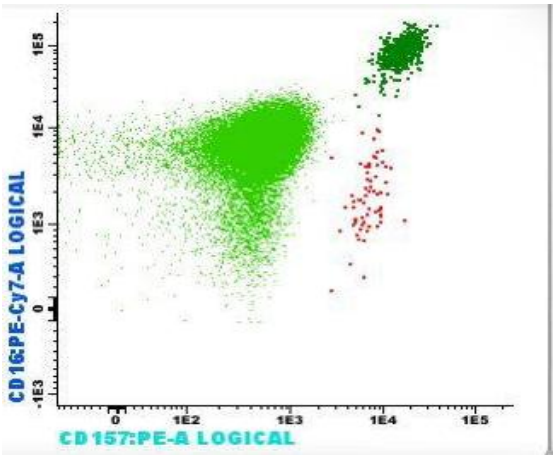
Perfil de Ferro: Sem alterações características de deficiência ou sobrecarga isolada.

Evolução Clínica: Durante a primeira internação, devido ao quadro de citopenias associadas, o paciente foi submetido à avaliação da medula óssea (mielograma/biópsia), que não revelou alterações morfológicas sugestivas de leucemia aguda, mielodisplasia ou aplasia medular grave que justificassem a totalidade do quadro. Com estabilização parcial, o paciente recebeu alta para término de investigação em âmbito ambulatorial.

Complicação Trombótica: Semanas após a alta, o paciente retornou à emergência com queixa de dor abdominal aguda e intensa. Realizou-se uma tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste, que revelou o achado crítico de trombose da veia esplênica, além de sinais inflamatórios de ileíte inespecífica (frequentemente isquêmica neste contexto).

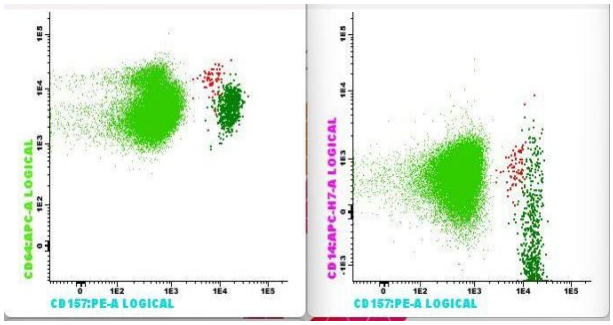
Conduta e Diagnóstico: O manejo deste cenário representou um grande desafio clínico: a necessidade de anticoagular um paciente apresentando dor abdominal (risco de infarto esplâncnico) e plaquetas em 18.000/mm³. Optou-se pelo início cauteloso de anticoagulação com Rivaroxabana (inibidor direto do Fator Xa), com orientação rigorosa e vigilância quanto aos riscos de sangramento. Diante do desenvolvimento da tríade patognomônica — citopenias não totalmente explicadas por falência medular clássica, hemólise intravascular exuberante (LDH muito elevado, anemia) e, por fim, trombose venosa em sítio anatômico atípico (esplâncnico) —, a hipótese de Hemoglobinúria Paroxística Noturna tornou-se o diagnóstico principal. Solicitou-se a imunofenotipagem de sangue periférico por citometria de fluxo, que confirmou a deficiência de proteínas ancoradas em GPI (CD55/CD59) em eritrócitos e granulócitos. Com o diagnóstico firmado, o paciente foi encaminhado ao ambulatório de Hematologia para início de terapia alvo com Eculizumabe (anticorpo monoclonal anti-C5) (**Figura 4.1 e 4.2**).

Figura 4.1 Citometria de fluxo do paciente relatado perda do CD 157 de membrana em granulócitos



(CD16+)

Figura 4.2 Citometria de fluxo do paciente relatado: Perda de CD157 de membrana em monócitos CD64 +/CD14 +



DISCUSSÃO

O caso de E.S.V ilustra perfeitamente a complexidade fenotípica da HPN. A apresentação inicial simulou uma infecção pós-viral complicada, com febre e pancitopenia. A elevação paradoxal dos leucócitos na admissão (31.100/mm³) em um paciente que logo se mostrou pancitopênico reflete o estado inflamatório sistêmico agudo (resposta de fase aguda) e o recrutamento marginal estimulado pelo complemento. A medula óssea na HPN frequentemente exibe graus variados de hipocelularidade, muitas vezes sobrepondo-se à Síndrome Mielodis-

plásica ou à Anemia Aplástica (a chamada HPN-Aplasia) (KULASEKARARAJ *et al*., 2019).

A complicação que ditou a gravidade do caso foi a trombose da veia esplênica. Conforme preconizado por Hillmen *et al.* 1995, e as diretrizes do *International PNH Interest Group* (PARKER *et al*., 2005), qualquer paciente que apresente trombose esplâncnica (Síndrome de Budd-Chiari, trombose de veia porta, esplênica ou mesentérica) acompanhada de citopenias ou marcadores de hemólise deve realizar imunofenotipagem para HPN. A dor abdominal intermitente relatada frequentemente em pacientes com HPN pode ser um sintoma de microtromboses ou de espasmos do músculo liso gastrointestinal (secundários à depleção de óxido nítrico por hemoglobina livre) (ROTHER *et al*., 2005).

A escolha de anticoagulação com Rivaroxabana no contexto de uma plaquetopenia severa (18.000/mm³) evidencia o paradoxo letal da HPN: o paciente tem alto risco de sangramento, mas a tendência pró-trombótica mediada pelo complemento é tão agressiva que a trombose suplanta as vias de coagulação deficientes. Historicamente, a anticoagulação isolada (seja com heparina, cumarínicos ou anticoagulantes orais diretos - DOACs) falha na prevenção de retrombose se a hemólise mediada pelo complemento não for bloqueada concomitantemente (HILL, KELLY, HILLMEN, 2013; GRIFFIN & MUNIR, 2017).

A introdução do Eculizumabe — o primeiro inibidor da clivagem da proteína C5 do complemento humano — mudou o paradigma da doença. Estudos clássicos demonstraram que o bloqueio de C5 reduz a incidência de tromboembolismo na HPN em até 92% comparado ao período pré-tratamento, além de melhorar a sobrevida global dos pacientes, igualando-a à da população geral (HILLMEN *et al*., 2007).

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna, embora rara, deve ser invariavelmente incluída no diagnóstico diferencial de pacientes apresentando a associação de anemias hemolíticas Coombs-negativas, citopenias inexplicadas e, sobretudo, tromboses venosas e arteriais em topografias atípicas. A complexidade do manejo desses pacientes exige uma abordagem multidisciplinar e emergencial.

O diagnóstico preciso e precoce, realizado por meio de citometria de fluxo de alta sensibilidade (avaliando granulócitos e monócitos, e não apenas eritrócitos, devido ao viés de transfusões e hemólise acelerada), é o divisor de águas na jornada do paciente. A complicação trombótica, exemplificada no caso pela oclusão da veia esplênica, é o preditor de mortalidade mais significativo na evolução natural da HPN.

Do ponto de vista terapêutico, conclui-se que o uso de agentes anticoagulantes isolados é insuficiente para estancar a fisiopatologia pró-trombótica intrínseca da doença. A introdução de terapias inibidoras do complemento (Eculizumabe, e mais recentemente Ravulizumabe e inibidores de via proximal como o Pegcetacoplan) revolucionou o prognóstico. Essas terapias não apenas controlam a anemia e a fadiga debilitante, poupando transfusões, mas fundamentalmente desativam a inflamação endotelial, a ativação plaquetária e a depleção de óxido nítrico, mitigando quase por completo o risco de novos eventos trombóticos fatais. O manejo de pacientes como o descrito, que sobrevivem a um evento isquêmico agudo intestinal e logram acesso à terapia com anticorpos monoclonais, reflete os avanços notáveis da hematologia translacional contemporânea, enfatizando que o reconhecimento clínico precoce salva vidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENO, W.; DENTALI, F.; POMERO, F. *et al*. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. Thrombosis and Haemostasis, 2017. DOI: 10.1160/TH17-01-0040.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 124, n. 18, p. 2804-2811, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128.

GRIFFIN, M. & MUNIR, T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. Therapeutic Advances in Hematology, v. 8, n. 3, p. 119-126, 2017. DOI: 10.1177/2040620717692292.

HILL, A.; KELLY, R. J.; HILLMEN, P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 121, n. 25, p. 4985-4996, 2013. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381.

HILLMEN, P. *et al*. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New England Journal of Medicine, v. 333, n. 19, p. 1253-1258, 1995. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904.

HILLMEN, P.; MUUS, P.; DÜHRSEN, U. *et al*. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 110, n. 12, p. 4123-4128, 2007. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646.

KELLY, R. J.; HILL, A.; ARNOLD, L. M. *et al*. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood, v. 117, n. 25, p. 6786-6792, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-01-330209.

KULASEKARARAJ, A. G.; HILL, A.; ROTTINGHAUS, S. T. *et al*. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood, v. 133, n. 6, p. 540-549, 2019. DOI: 10.1182/blood-2018-08-870287.

LUZZATTO, L. & NOTARO, R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: POST, T. W. (Ed.). UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, 2023/2024.

PARKER, C.; OMINE, M.; RICHARDS, S. *et al*. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, v. 106, n. 12, p. 3699-3709, 2005. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.

PEFFAULT DE LATOUR, R.; MARY, J. Y.; SALANOUBAT, C. *et al*. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood, v. 112, n. 8, p. 3099-3106, 2008. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150250.

ROTHER, R. P. *et al*. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA, v. 293, n. 13, p. 1653-1662, 2005. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.

SCHREZENMEIER, H.; RÖTH, A.; ARTENIE, M. A. *et al*. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Annals of Hematology, v. 99, n. 7, p. 1505-1514, 2020. DOI: 10.1007/s00277-020-04095-8.

WEITZ, J. I. & BATES, S. M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1693460.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 5

Edição XVIII

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER: AVANÇOS E DESAFIOS NA ONCOLOGIA MODERNA

ANA VITÓRIA RODRIGUES BARBOSA[1]
FELIPPE SANTIAGO MARÇAL QUEIROZ[1]
GABRIEL SOUSA PIRES[1]
HATUS MACEDO DE ANDRADE[1]
ISADORA MARTINS CRISTINO[1]
JOÃO CARLOS CAETANO DINIZ[1]
KELCY GONÇALVES MOREIRA[1]
LEONARDO GOMES LEAL[1]
LIA SUELLEN LIMA OLIVEIRA[1]
MARCOS VINÍCIUS RIBEIRO ALVES TRINDADE[1]
MARIA CLAUDIA COSTA AMÉRICO DE MELO[1]
SARA CÔRTE BARBOSA[1]

[1]*Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde – Campus Goianésia.*

Palavras-Chave: *Imunoterapia; Oncologia Moderna; Câncer.*

DOI 10.59290/0260022923

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A imunoterapia tem se tornado uma abordagem significativa no tratamento de diversos tipos de câncer. Os estudos sobre essa estratégia iniciaram-se em meados do século XX e, com o avanço do conhecimento sobre imunologia tumoral, compreendeu-se que a estimulação ou modulação do sistema imunológico permite ao organismo reconhecer as células cancerígenas como uma ameaça e eliminá-las de forma mais específica e eficaz (PAPPAS *et al*., 2023).

Além disso, essa modalidade terapêutica pode ser associada a outras terapias oncológicas, como quimioterapia e radioterapia, potencializando as possibilidades de intervenção e contribuindo para melhores resultados clínicos (LUSTOSA *et al*., 2024).

Nesse cenário, o desenvolvimento da imunologia tumoral impulsionou a ampliação das estratégias imunoterapêuticas ao longo das últimas décadas. A partir da década de 2010, a imunoterapia passou por uma expansão expressiva, consolidando-se como um dos principais pilares da oncologia moderna (PAPPAS *et al*., 2023). Esse progresso esteve associado ao desenvolvimento de diferentes abordagens terapêuticas, incluindo os inibidores de *checkpoints* imunológicos, o uso de biomarcadores, as terapias celulares e os métodos baseados em medicina de precisão (LUSTOSA *et al*., 2024).

A maturidade dessa área é evidenciada pelo crescimento exponencial de publicações em periódicos de alto impacto, como o *New England Journal of Medicine*, que consolidou os inibidores de checkpoint (anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1) como padrão ouro para neoplasias como melanoma, carcinoma renal e câncer de pulmão de não pequenas células (FROTA *et al*., 2025; MEDINA, 2024). Essa "revolução dos *checkpoints*" permitiu ganhos sem precedentes na sobrevida global, transformando doenças outrora terminais em condições passíveis de controle prolongado. Entretanto, a transição da bancada do laboratório para o leito do paciente revelou que a ativação imune eficaz não é isenta de riscos, trazendo à tona o espectro dos eventos adversos imunorrelacionados (irAEs), que mimetizam doenças autoimunes e exigem um manejo multidisciplinar rigoroso para garantir a segurança do paciente (PETTERSEN *et al*., 2025).

Para além do bloqueio de pontos de controle, a fronteira atual da imunologia oncológica reside na compreensão profunda do microambiente tumoral (MET) e na manipulação genética de células do hospedeiro. Estudos recentes destacam que o MET não é meramente um suporte estrutural, mas um ecossistema dinâmico onde citocinas imunossupressoras e células reguladoras podem comprometer a eficácia terapêutica (PETTERSEN *et al*., 2025). Nesse contexto, as terapias celulares, notadamente as *Chimeric Antigen Receptor T-cells* (CAR-T), emergem como uma ferramenta de alta especificidade, ao reprogramar linfócitos T para expressarem receptores capazes de reconhecer antígenos tumorais de forma independente do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Essa evolução da medicina de precisão, embora consolidada em neoplasias hematológicas, enfrenta agora o desafio de transpor barreiras físicas e metabólicas para alcançar resultados semelhantes em tumores sólidos, o que exige o desenvolvimento de estratégias combinadas e novos protocolos de monitoramento farmacodinâmico (LUSTOSA *et al*., 2024; FROTA *et al*., 2025).

Para além dos desafios biológicos impostos pelo microambiente tumoral e pelas barreiras imunológicas intrínsecas aos tumores sólidos, a consolidação da imunoterapia também suscita reflexões quanto à sua aplicabilidade em populações clinicamente complexas e historicamen-

te sub-representadas nos ensaios clínicos. Nesse contexto, o advento da terapia antirretroviral e o consequente aumento da sobrevida das pessoas vivendo com HIV redefiniram o perfil epidemiológico dessa população, marcada pelo crescimento das neoplasias não definidoras de SIDA e pela maior carga de comorbidades associadas ao envelhecimento e à inflamação crônica persistente. Embora evidências provenientes de estudos retrospectivos e análises de vida real indiquem que a imunoterapia pode apresentar perfil de segurança e eficácia comparável ao observado na população geral, a exclusão recorrente desses pacientes dos ensaios clínicos limita a consolidação de evidências robustas e impõe barreiras à formulação de recomendações específicas (SANTOS & LEBRE, 2022). Assim, à medida que a imunoterapia se afirma como um dos pilares da oncologia contemporânea, torna-se necessário que seu desenvolvimento avance não apenas na precisão terapêutica, mas também na ampliação de critérios de inclusão e na construção de estratégias colaborativas capazes de integrar inovação científica, segurança clínica e equidade assistencial para diferentes perfis imunológicos.

Realizar análise crítica e integrada da evolução científica, dos impactos clínicos, dos mecanismos biológicos subjacentes e dos desafios contemporâneos da imunoterapia no tratamento do câncer, com base na síntese de dez artigos científicos que contemplam análises cienciométricas, revisões integrativas, ensaios clínicos randomizados, estudos sobre terapias celulares CAR-T e investigações acerca de segurança clínica e inclusão populacional.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de Fevereiro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, SciELO e Google acadêmico. Foram utilizados os descritores: “imunoterapia”, “oncologia”, “câncer”, “inibidores de checkpoint imunológico” e “terapias celulares”, combinados por meio do operador booleano AND. A busca inicial resultou em 20 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção previamente estabelecidos. A seleção foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2020 a 2025; estudos do tipo revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais; disponibilizados na íntegra; e que abordassem diretamente as inovações e os desafios da imunoterapia no contexto oncológico. Foram excluídos artigos duplicados, publicações cujo acesso completo estivesse condicionado ao pagamento, relatos de caso isolados e estudos que não abordassem diretamente a proposta temática. Após a aplicação dos filtros e leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, restaram 10 artigos que foram selecionados para compor esta revisão. Os dados foram analisados de forma descritiva e organizados conforme os principais eixos temáticos identificados na literatura: mecanismos de ação da imunoterapia, inibidores de checkpoint imunológico, terapias celulares (como CAR-T), benefícios clínicos, eventos adversos, limitações terapêuticas e desafios relacionados ao acesso e custo no sistema de saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos evidencia que a imunoterapia experimentou crescimento científico exponencial nas últimas décadas, com intensificação particularmente expressiva a partir de 2011, período que coincide com a aprovação regulatória dos primeiros inibidores de *checkpoint* imunológico e com a consolidação dessa abordagem como novo paradigma

terapêutico em oncologia (FROTA *et al*., 2025). Esse crescimento não se restringe ao aumento quantitativo de publicações, mas reflete amadurecimento metodológico significativo, caracterizado pela condução de ensaios clínicos randomizados multicêntricos, maior rigor estatístico e incorporação de desfechos clínicos robustos, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Os ensaios clínicos de fase III publicados em periódicos de alto impacto demonstraram superioridade consistente dos anticorpos monoclonais direcionados contra CTLA-4, PD-1 e PD-L1 em comparação aos regimes quimioterápicos convencionais, especialmente em neoplasias com elevada carga mutacional tumoral, como melanoma avançado e câncer de pulmão de não pequenas células (MEDINA, 2024). Observou-se aumento estatisticamente significativo na sobrevida global, além de curvas de sobrevivência que apresentam caudas prolongadas, sugerindo controle duradouro da doença em subgrupos específicos de pacientes. Tal fenômeno indica não apenas resposta transitória, mas potencial reprogramação sustentada da resposta imune antitumoral.

No entanto, a magnitude do benefício clínico apresenta variabilidade considerável. Estima-se que entre 30% e 40% dos pacientes não respondam inicialmente à imunoterapia ou desenvolvam resistência adquirida durante o acompanhamento clínico (PETTERSEN *et al*., 2025). Essa heterogeneidade está associada a múltiplos mecanismos biológicos, incluindo perda da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, alterações na via de sinalização do interferon-gama, modulação imunossupressora do microambiente tumoral e infiltração de células T reguladoras e células mieloides supressoras. Além disso, fatores metabólicos como hipóxia tumoral e acúmulo de metabólitos imunossupressores contribuem para limitação da resposta terapêutica.

No campo das terapias celulares, as células CAR-T demonstraram taxas elevadas de remissão completa em neoplasias hematológicas refratárias, especialmente leucemias linfoblásticas agudas e linfomas de células B, representando avanço substancial na oncologia hematológica (PETTERSEN *et al*., 2025). O mecanismo baseia-se na modificação genética de linfócitos T para expressar receptores quiméricos capazes de reconhecer antígenos tumorais independentemente da apresentação pelo MHC. Apesar dos resultados promissores, a aplicação dessa estratégia em tumores sólidos permanece limitada por barreiras estruturais, heterogeneidade antigênica e ambiente tumoral imunossupressor que compromete a persistência e funcionalidade das células modificadas.

Os eventos adversos imunorrelacionados configuram desafio clínico relevante, podendo acometer múltiplos sistemas orgânicos, como pele, trato gastrointestinal, pulmões, fígado e glândulas endócrinas. Em casos graves, torna-se necessária a interrupção do tratamento e a introdução de corticosteroides ou outros imunossupressores sistêmicos (BLIDNER *et al*., 2020). A implementação de protocolos de monitoramento precoce mostrou-se fundamental para reduzir morbidade e permitir continuidade terapêutica segura.

Além disso, identificaram-se limitações metodológicas importantes nos ensaios clínicos, especialmente no que se refere à exclusão de populações específicas, como pessoas vivendo com HIV e pacientes com doenças autoimunes. Evidências recentes sugerem que, quando submetidos a acompanhamento rigoroso, esses indivíduos podem apresentar perfil de segurança aceitável, o que reforça a necessidade de maior inclusão nos estudos futuros (SANTOS & LEBRE, 2022).

A consolidação da imunoterapia como eixo estruturante da oncologia contemporânea representa uma inflexão paradigmática na compreensão e no tratamento do câncer. Historicamente, as abordagens terapêuticas concentravam-se na destruição direta da célula tumoral por meio de mecanismos citotóxicos ou citostáticos. A imunoterapia, ao contrário, desloca o foco para a modulação da resposta imune adaptativa, restaurando a capacidade do organismo de reconhecer e eliminar células transformadas. Esse redirecionamento conceitual fundamenta-se no princípio da vigilância imunológica e no reconhecimento de que a progressão tumoral envolve mecanismos ativos de evasão imune (FROTA *et al*., 2025).

Os inibidores de checkpoint imunológico, particularmente aqueles direcionados às vias CTLA-4 e PD-1/PD-L1, atuam bloqueando sinais coinibitórios que fisiologicamente limitam a ativação linfocitária, prevenindo autoimunidade. Em contexto tumoral, tais vias são exploradas pelas células neoplásicas como mecanismo de escape. O bloqueio dessas interações promove reativação de linfócitos T exauridos no microambiente tumoral, amplifica a expansão clonal de células efetoras e potencializa a citotoxicidade direcionada (MEDINA, 2024). Essa restauração funcional explica as respostas duradouras observadas em subgrupos específicos de pacientes, fenômeno que sugere a formação de memória imunológica antitumoral e diferencia a imunoterapia das terapias convencionais.

Entretanto, a heterogeneidade biológica do câncer impõe limitações substanciais à previsibilidade terapêutica. A resposta à imunoterapia é profundamente influenciada pela composição do microambiente tumoral, que inclui não apenas células neoplásicas, mas também fibroblastos associados ao tumor, células endoteliais, linfócitos infiltrantes, células T reguladoras, macrófagos associados ao tumor e células mieloides supressoras. A presença dessas populações celulares pode modular negativamente a resposta imune, promovendo estado de imunossupressão local que reduz a eficácia dos imunoterápicos (PETTERSEN *et al*., 2025).

A resistência primária à imunoterapia frequentemente está associada à baixa imunogenicidade tumoral, caracterizada por reduzida carga mutacional e menor geração de neoantígenos reconhecíveis pelo sistema imune. Já a resistência adquirida pode envolver perda da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, mutações em componentes da via de sinalização do interferon-gama ou ativação compensatória de vias imunossupressoras alternativas. Tais mecanismos evidenciam a necessidade de abordagens terapêuticas combinatórias, capazes de modular simultaneamente múltiplos eixos da resposta imune (PETTERSEN *et al*., 2025; MEDINA, 2024).

Nesse contexto, a medicina de precisão emerge como elemento central para o futuro da imunoterapia. A utilização isolada da expressão de PD-L1 como biomarcador preditivo mostrou-se insuficiente devido à variabilidade espacial e temporal de sua expressão e à heterogeneidade metodológica dos testes diagnósticos. A integração de parâmetros como carga mutacional tumoral, assinaturas transcriptômicas inflamatórias, infiltração linfocitária e perfis genômicos específicos pode oferecer estratificação mais acurada e otimização da seleção terapêutica (MEDINA, 2024).

As terapias celulares com células CAR-T representam avanço notável, especialmente em neoplasias hematológicas refratárias. A engenharia genética de linfócitos T para expressão de receptores quiméricos independentes do MHC supera limitações da apresentação antigênica convencional e possibilita reconhecimento direto de antígenos tumorais. Contudo, a extra-

polação dessa tecnologia para tumores sólidos enfrenta desafios significativos, como heterogeneidade antigênica, barreiras físicas do estroma tumoral e ambiente imunossupressor persistente. Além disso, eventos como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade exigem monitoramento intensivo e infraestrutura hospitalar especializada (BLIDNER *et al*., 2020).

O equilíbrio entre eficácia antitumoral e segurança clínica permanece um dos principais desafios da prática oncológica contemporânea. Os eventos adversos imunorrelacionados refletem a amplificação sistêmica da resposta imune e a possível quebra da autotolerância. Manifestações endócrinas, gastrointestinais, pulmonares e dermatológicas podem comprometer a qualidade de vida e demandar intervenções imunossupressoras que, paradoxalmente, podem reduzir a eficácia antitumoral (BLIDNER *et al*., 2020). A implementação de protocolos padronizados de rastreamento precoce e manejo multidisciplinar mostrou-se fundamental para mitigar tais riscos.

Sob perspectiva ética e epidemiológica, a exclusão histórica de populações vulneráveis dos ensaios clínicos limita a generalização dos resultados e pode perpetuar desigualdades no acesso à inovação terapêutica. A inclusão de pessoas vivendo com HIV e de pacientes com doenças autoimunes, quando realizada sob monitoramento rigoroso, apresenta perfil de segurança aceitável, reforçando a necessidade de ampliação da representatividade nas pesquisas futuras (SANTOS & LEBRE, 2022).

Do ponto de vista econômico, o custo elevado dos imunoterápicos e das terapias celulares constitui desafio relevante para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. A incorporação tecnológica exige avaliações rigorosas de custo-efetividade e análise do impacto orçamentário, especialmente em contextos de recursos limitados. A viabilidade da expansão do acesso depende de negociação de preços, fortalecimento de políticas públicas baseadas em evidências e desenvolvimento de modelos assistenciais que integrem inovação científica e responsabilidade social (FROTA *et al*., 2025).

Dessa forma, a imunoterapia não apenas redefine o tratamento do câncer, mas também impõe necessidade de reorganização estrutural dos sistemas de saúde, investimento contínuo em pesquisa translacional e consolidação de estratégias que articulem ciência, ética e equidade. A evolução futura da área dependerá da integração entre avanços moleculares, desenvolvimento de biomarcadores preditivos robustos, superação dos mecanismos de resistência tumoral e ampliação do acesso global às terapias inovadoras.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos mostra que a imunoterapia se consolidou como um dos avanços mais importantes da oncologia nas últimas décadas. O crescimento expressivo das pesquisas e os resultados observados em ensaios clínicos indicam que essa abordagem trouxe mudanças significativas na forma de tratar o câncer, principalmente por atuar estimulando o próprio sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células tumorais. Diferentemente das terapias tradicionais, que atuam diretamente na destruição das células cancerígenas, a imunoterapia busca restaurar a capacidade natural do organismo de identificar e eliminar essas células, o que pode resultar em respostas mais duradouras em alguns pacientes.

No entanto, os resultados também mostram que os benefícios não ocorrem de maneira uniforme. Uma parcela significativa dos pacientes não apresenta resposta inicial ou desenvolve resistência ao tratamento ao longo do tempo. Isso ocorre devido à complexidade biológica do câncer e às diferentes formas que os tumores utili-

zam para escapar da ação do sistema imunológico. Por esse motivo, crece a importância do desenvolvimento de biomarcadores que ajudem a prever quais pacientes têm maior chance de se beneficiar da imunoterapia, além da busca por estratégias terapêuticas combinadas que possam aumentar sua eficácia.

Outro avanço importante é representado pelas terapias celulares, especialmente as células CAR-T, que têm mostrado resultados muito positivos no tratamento de alguns tipos de câncer hematológico resistentes a outras terapias. Apesar disso, sua aplicação em tumores sólidos ainda enfrenta desafios importantes, como a dificuldade de as células modificadas atuarem de forma eficiente no ambiente tumoral. Além disso, os efeitos adversos relacionados à ativação intensa do sistema imunológico exigem acompanhamento clínico cuidadoso para garantir a segurança dos pacientes durante o tratamento.

Também é necessário considerar os aspectos éticos e sociais relacionados ao uso dessas terapias. A exclusão histórica de determinados grupos de pacientes em estudos clínicos limita a compreensão completa sobre a segurança e eficácia dos tratamentos. Além disso, o alto custo das terapias imunológicas representa um desafio para muitos sistemas de saúde, o que reforça a necessidade de políticas públicas e estratégias que ampliem o acesso às novas tecnologias.

Dessa forma, embora a imunoterapia represente um marco importante no tratamento do câncer, seu avanço futuro depende do aprofundamento das pesquisas, da melhor compreensão dos mecanismos de resposta e resistência e da ampliação do acesso às terapias. O desenvolvimento de tratamentos cada vez mais personalizados e baseados nas características biológicas de cada paciente tende a ser um dos caminhos mais promissores para tornar a oncologia mais eficaz, segura e acessível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLIDNER, A. G. *et al*. Cancer immunotherapy–related adverse events: causes and challenges. Supportive Care in Cancer, v. 28, p. 6111–6117, 2020. DOI: 10.1007/s00520-020-05705-5.

ELIAS, G. S. Novas estratégias em imunoterapia com células CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda: investigando a ascensão da terapêutica. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 71, n. 3, e-165017, 2025. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5017.

FROTA, A. K. F. *et al*. A efetividade da imunoterapia em diferentes tipos de câncer: um estudo cienciométrico. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 25, p. e19222, 2025. DOI: 10.25248/reas.e19222.2025.

LEMA MEDINA, M. Evolución de la inmunoterapia en oncología a través del New England Journal of Medicine. Med, v. 46, n. 2, p. 656–678, 2024. DOI: 10.56050/01205498.2389.

LUSTOSA, A. *et al*. Imunoterapia no tratamento do câncer: avanços recentes e futuras direções na oncologia. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 3, p. 813–820, mar. 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i3.13211.

PAPPAS, E. G. *et al*. Insights into cancer immunotherapies: recent breakthroughs, opportunities, and challenges. Cancers, v. 15, n. 4, art. 1322, 2023. DOI: 10.3390/cancers15041322.

PALUDO, L. F. & NOGUEIRA, M. E. A. Avanços recentes em imunoterapia e medicina personalizada na oncologia. SUMMA Diálogos em Saúde, v. 1, n. Suppl. 1, 28 nov. 2025.

PETTERSEN, L. M. C. *et al*. Avanços recentes na imunoterapia para o tratamento do câncer: perspectivas e desafios clínicos. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 7, n. 2, p. 1834–1846, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n2p1834-1846.

SANTOS, F. V. *et al*. HIV and the advent of immunotherapy in cancer treatment: the path is inclusion. Acta Médica Portuguesa, v. 35, n. 7-8, p. 608–609, jul. 2022. DOI: 10.20344/amp.18032.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 6

Edição XVIII

INOVAÇÕES EM HEMATOLOGIA TRANSFUSIONAL: PRÁTICAS E PROTOCOLOS

ARTHUR BASSANI GARCIA[1]
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH[1]
BIANCA BRANCO[1]
CLARA BIAVASCHI[1]
EDUARDO THOMÉ[2]
GABRIEL AUGUSTO ZANDONÁ[1]
GABRIEL WIRTTI BALBINOTTI[1]
GABRIELA CASAGRANDE[1]
GABRIELE HENDGES DURANTE[1]
LEONARDO PIZZOLO[1]
LUIZA BONDAN MIORANDO[1]
LUIZA DELAZZARI BARELLA[1]
MANUELA GREGOLETTO MOSSMANN[1]
MARIA EDUARDA MIOTTO VACARI[1]
SOFIA WEHR FAVARETTO[1]

[1]Discente – Universidade de Caxias do Sul.
[2]Médico formado pela Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-Chave: *Hematologia Transfusional; Protocolos Clínicos; Segurança Transfusional.*

DOI 10.59290/6005233202

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hematologia transfusional é componente essencial da medicina moderna, especialmente no manejo de pacientes críticos, cirúrgicos, vítimas de trauma e portadores de neoplasias hematológicas ou doenças crônicas complexas. A transfusão sanguínea envolve um sistema estruturado que inclui triagem de doadores, processamento de hemocomponentes, testes laboratoriais, armazenamento seguro e monitoramento de eventos adversos, configurando uma área estratégica para a segurança do paciente (ARISHI *et al*., 2025).

Historicamente, as transfusões evoluíram de práticas empíricas para procedimentos baseados em evidências. A descoberta dos grupos sanguíneos por Karl Landsteiner representou um marco para a compatibilidade transfusional e redução de eventos adversos. Posteriormente, a criação dos bancos de sangue e o desenvolvimento de anticoagulantes permitiram o armazenamento seguro e a expansão da prática clínica. Além disso, a terapia com hemocomponentes substituiu o sangue total, possibilitando uso mais racional das doações e maior individualização terapêutica (ARISHI *et al*., 2025; CARSON *et al*., 2021). Nas últimas décadas, a segurança transfusional foi ampliada por testes sorológicos mais sensíveis, métodos moleculares para detecção precoce de patógenos e sistemas de hemovigilância com rastreabilidade digital. Evidências também indicam que estratégias transfusionais restritivas reduzem a exposição desnecessária aos hemocomponentes, consolidando o conceito de *Patient Blood Management* (PBM), abordagem multidisciplinar voltada à otimização da eritropoese, redução de perdas sanguíneas e melhora da tolerância à anemia (CARSON *et al*., 2021).

Tecnologias emergentes, como genotipagem eritrocitária, automação laboratorial e inteligência artificial aplicada à triagem de doadores e à hemovigilância, também ampliam a segurança transfusional e a gestão de hemocomponentes (COHEN, 2025). Diante desse cenário, discutir inovação em hematologia transfusional é fundamental, considerando o aumento da complexidade dos pacientes e os riscos associados à transfusão. Assim, este capítulo tem como objetivo analisar avanços tecnológicos, protocolos clínicos contemporâneos e estratégias voltadas ao aumento da segurança transfusional e à melhoria dos desfechos clínicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada em março de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e MedLine, além da consulta de diretrizes e livros relacionados ao tema. Foram utilizados os descritores: hematologia transfusional, transfusão sanguínea, *Patient Blood Management*, segurança transfusional e hemocomponentes, combinados com operadores booleanos. Foram identificados 148 estudos, dos quais 30 foram incluídos. Inicialmente foram identificados estudos potencialmente relevantes, os quais foram submetidos aos critérios de seleção estabelecidos previamente. Desses, foram identificados – ensaios clínicos não randomizados, – metanálises, – ensaios clínicos randomizados, — revisões bibliográficas e – publicações de outras categorias.

Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados em português e inglês, disponibilizados na íntegra, publicados nos últimos 15 anos e que abordassem as práticas transfusionais, protocolos clínicos, segurança transfusional e inovações tecnológicas na área da hemoterapia. Foram incluídos estudos do tipo revisões sistemáticas, revisões narrativas, metanálises, diretrizes clínicas e ensaios clínicos relevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Evolução das Práticas Transfusionais - um breve histórico

A transfusão sanguínea é considerada uma das descobertas mais relevantes da medicina moderna, essencial no manejo de hemorragias, anemias graves e outras condições clínicas e cirúrgicas, contribuindo para a redução da morbimortalidade. Porém, seu desenvolvimento ocorreu ao longo de séculos de experimentação até atingir níveis de segurança e eficácia adequados(HARMENING, 2019).

A história da transfusão sanguínea teve início no século XVII com os estudos sobre circulação sanguínea e as primeiras tentativas experimentais de transfusão entre animais e humanos, frequentemente associadas a altas taxas de complicações (HARMENING, 2019).

No início do século XX, Karl Landsteiner descreveu o Sistema ABO, demonstrando que misturas sanguíneas incompatíveis causam aglutinação e hemólise, estabelecendo as bases da medicina transfusional moderna. Posteriormente, também identificou o Fator Rh, essencial para a segurança transfusional. Em 1914, iniciou-se o uso de citrato como anticoagulante, permitindo a conservação de sangue fora do organismo e possibilitando a criação dos primeiros bancos de sangue (HARMENING, 2019) .

Inicialmente, no século XX, as transfusões eram realizadas com sangue total. Com o avanço das técnicas de centrifugação e conservação entre 1950 e 1960, iniciou-se a hemoterapia baseada em componentes, fracionando o sangue em concentrado de hemácias (CHAD), plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas (PC) e crioprecipitado, aumentando da eficiência e redução na morbimortalidade associada ao método (HARMENING, 2019). Durante décadas, baseiam-se empiricamente na “regra do 10/30”, que indicava transfusão quando a hemoglobina (Hb) fosse inferior a 10 g/dL ou o hematócrito inferior a 30%. Posteriormente, ensaios clínicos comparando estratégias liberais e restritivas demonstraram que limiares entre 7-8g/dL de Hb não aumentam mortalidade ou eventos adversos quando comparados a 9-10g/dL (FRANCHINI *et al*., 2019).

Atualmente, recomenda-se uma abordagem mais restritiva para transfusão de CHAD em pacientes hemodinamicamente estáveis. As diretrizes da AABB recomendam considerar transfusão quando a hemoglobina é inferior a aproximadamente 7 g/dL (CARSON *et al*., 2023).

Em contexto recente, o conceito de *Patient Blood Management* (PBM) propôs uma abordagem centrada na otimização do manejo hematológico do próprio paciente, reduzindo a necessidade de transfusões e melhorando desfechos. Novos estudos em pacientes críticos, cirúrgicos e hospitalizados demonstraram que limiares transfusionais mais baixos são seguros em pacientes hemodinamicamente estáveis considerando limites menores em contextos específicos, como cirurgias cardíacas e doenças cardiovasculares.(CARSON *et al*., 2023), evidenciando o papel da pesquisa clínica na medicina transfusional.

Inovações na Segurança Transfusional

A segurança transfusional é um dos pilares da hematologia transfusional moderna. Avanços científico-tecnológicos transformaram a triagem de doadores, o processamento e o monitoramento dos hemocomponentes. Entre os principais avanços, destaca-se o Teste de Ácido Nucleico (NAT), incorporado na rotina hemoterápica para mitigar infecções virais. Esse método detecta o material genético de patógenos como HIV e hepatites B e C, reduzindo a janela imunológica, além de auxiliar na triagem de arboviroses emergentes por meio de análises em minipools ou testes individuais (KLEIN & ANSTEE, 2014).

Outra estratégia promissora envolve as tecnologias de leucorredução o de patógenos, que utilizam agentes fotossensibilizantes ativados por luz ultravioleta para danificar os ácidos nucleicos. Associada a tais técnicas, a leucorredução universal minimiza a transmissão de patógenos intracelulares e reduz a incidência de reações transfusionais febris não hemolíticas. Por fim, a hemovigilância abrange desde a seleção do doador até o acompanhamento do receptor, visando identificar eventos adversos para a melhoria dos serviços (KLEIN & ANSTEE, 2014).

Mais recentemente, a gestão do ciclo do sangue foi otimizada pela rastreabilidade digital e pela incorporação da inteligência artificial (IA). Sistemas informatizados com códigos de barras e QR codes permitem acompanhar o percurso do hemocomponente, aumentando a eficiência operacional e viabilizando a retrovigilância. Somado a isso, algoritmos preditivos e o "*machine learning*" passaram a analisar padrões de comportamento e probabilidade de retorno dos doadores para otimizar convocações direcionadas e prever demandas de estoque (AL-RIYAMI *et al*., 2024).

Hemocomponentes Especiais e suas Respectivas Indicações

Por meio das técnicas de aprimoramento de processamento, as transfusões sanguíneas passaram a possibilitar a administração específica de hemocomponentes conforme a deficiência apresentada por cada paciente Por meio do processo de centrifugação, os componentes são separados conforme suas densidades características, em ordem crescente de gravidade específica: plasma, plaquetas, leucócitos e hemácias. (NOVELO-GARZA & BENÍTEZ-ARVIZU, 2023).

Concentrado de Hemácias (CHAD)

O CHAD é utilizado, geralmente, para restaurar a capacidade de transporte de oxigênio. (CYWINSKI, 2017). Em adultos, uma unidade de CHAD costuma promover aumento aproximado de 1 g/dL na Hb e de cerca de 3% no hematócrito, variando conforme o hematócrito do doador, a volemia do receptor e o tipo de solução conservante utilizada.

Dentre as opções, as hemácias leucorreduzidas - que sofrem remoção de porção dos leucócitos por filtração - indicadas para pacientes com histórico de reações transfusionais febris não hemolíticas recorrentes, transfusões frequentes, imunossupressão e desejo de evitar transmissão do CMV, além de diminuir o risco de aloimunização (CYWINSKI, 2017).

Além disso, outro produto são as hemácias irradiadas obtidas pela exposição do hemocomponente a doses de radiação ionizante, geralmente gama, para inativar os linfócitos presentes, reduzindo o risco de desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro, complicação rara, porém, frequentemente fatal., sendo indicada para grupos específicos de pacientes: recém-nascidos prematuros, imunossuprimidos e parentes consanguíneos (CYWINSKI, 2017).

Transfusão autóloga de hemácias (TAS)

Diferentemente da transfusão alogênica de hemácias, que pode estar associada à transmissão de doenças e a reações imunológicas, a TAS utiliza o próprio sangue do indivíduo, reduzindo riscos de infecções, alergias, hemólise e imunossupressão. Além de contribuir para a preservação dos estoques de sangue. Entre suas vantagens, destaca-se a rápida reposição do volume sanguíneo, o fornecimento de sangue totalmente compatível, além de melhores parâmetros bioquímicos. A TAS apresenta amplas perspectivas de aplicação clínica, especialmente em pacientes com tipos sanguíneos raros, presença de anticorpos irregulares ou dificuldades de compatibilidade transfusional (CYWINSKI, 2017).

Plasma fresco congelado (PFC)

Após a remoção das hemácias do sangue total, o plasma rico em plaquetas é novamente

centrifugado para separar as plaquetas do plasma. O plasma fresco congelado (PFC) resultante contém todos os fatores de coagulação, fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas, em volume aproximado de 170–250 mL (CYWINSKI, 2017)

Clinicamente, o PFC é utilizado no tratamento de sangramentos microvasculares associados a coagulopatias congênitas ou adquiridas que cursam com prolongamento do tempo de protrombina (TP) ou do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Também pode ser empregado em situações de emergência para reverter a anticoagulação por varfarina antes de cirurgias ou durante sangramento ativo. Além disso, em casos de transfusão maciça com sangramento microvascular e impossibilidade de avaliação laboratorial imediata, o PFC pode ser administrado após transfusão de plaquetas para corrigir provável deficiência de fatores de coagulação (CYWINSKI, 2017)

Plasma tratado com solvente-detergente (PTSD)

Dentre os plasmas, o tratado com solvente-detergente (PTSD) é submetido a um processo de inativação viral. Esse tratamento atua na destruição do envelope lipídico de vírus como HIV, HCV e HBV, não havendo casos documentados de transmissão dessas infecções em produtos submetidos a esse processo nas últimas décadas. Além disso, a baixa carga viral, somada aos processo de pooling gera diluição de possíveis patógenos e favorece sua neutralização por anticorpos presentes no plasma, resultando em uma maior padronização das concentrações de proteínas plasmáticas e menor variabilidade de lotes, quando comparado aos doadores individuais, além de não possui anticorpos contra antígenos leucocitários humanos (HLA). Durante o processamento do PTSD, há diluição de mediadores ligados a reações transfusionais agudas e remoção de micropartículas plaquetárias, o que liga-se à redução do risco de reações alérgicas (MARIETTA *et al*., 2016).

Também associada a uma melhor preservação do fibrinogênio - essencial para a estabilidade coagulatória - e outros fatores de coagulação, devido a maior capacidade de geração de trombina, quando comparado ao tratado com o azul de metileno (CYWINSKI, 2017).

Crioprecipitado

Obtido através de uma unidade de PFC lentamente descongelado entre 1°C e 6°C, que leva a precipitação, posteriormente centrifugada. Tal produto é obtido e então, recongelado - com validade de até um ano em armazenamento com temperatura igual ou inferior a −18°C. Preferencialmente, deve ser transfundido até 6 horas após descongelamento, onde os fatores de coagulação, especialmente o fator VIII, estão estáveis. Apresenta, fator VIII, fibrinogênio, fator de von Willebrand (FVW), fator XIII e algumas quantidades pequenas de fibronectina (GARCÍA-ROA *et al*., 2017).

É indicado em necessidade de reposição de fibrinogênio, ou seja, quadros de coagulação intravascular disseminada (CIVD), hemorragias graves e deficiência do fator XIII, sendo administrado uma unidade para cada 10kg de peso, geralmente elevando a concentração de fibrinogênio em 50-60mg/dL na ausência de sangramentos maciços ou consumo de fatores. Busca-se atingir níveis hemostáticos, em torno de 80-100mg/dL (CYWINSKI, 2017).

Concentrado de Plaquetas (PC)

O PC pode ser obtido a partir da camada leucoplaquetária, formada após a centrifugação do sangue total em bolsas. Tal camada, rica em plaquetas, é então submetida a etapas de processamento para remover remanescentes de hemácias e leucócitos, coletado com anticoagulante-conservante CPDA-1, possui validade de 5 a 7 dias em condições adequadas Este método é indicado para corrigir trombocitopenias ou trom-

bocitopatias, sendo capaz, de modo geral, de promover um aumento de aproximadamente 3–5 × 10^{10}/L (CYWINSKI, 2017).

Plaquetas por Aférese

Outro método de obtenção de plaquetas é o procedimento de aférese, onde o sangue do doador passa por um sistema extracorpóreo automatizado, havendo a separação dos hemocomponentes por centrifugação, separando as plaquetas e reinfundindo hemácias e porção do plasma. Isto possibilita que um único doador forneça quatro a seis unidades de plaquetas. Tal método é empregado principalmente em necessidade de coletas seletivas.

Sangue artificial

O sangue artificial representa uma alternativa em desenvolvimento na medicina transfusional, composto por substâncias capazes de realizar a função de transporte e liberação de oxigênio, consideradas promissoras para uso complementar. Ao longo das últimas décadas, diferentes compostos foram estudados, entre as principais tecnologias destacam-se os transportadores de oxigênio baseados em hemoglobina (HBOCs), obtidos a partir de Hb humana, bovina ou produzida por engenharia genética, e os perfluorcarbonos (PFCs), moléculas sintéticas capazes de dissolver e transportar gases respiratórios (BRASIL, 2021).

Esses produtos apresentam algumas vantagens em relação ao sangue alogênico, como maior estabilidade de armazenamento, ausência de incompatibilidade entre grupos sanguíneos e menor risco de transmissão de agentes infecciosos (BRASIL, 2021).

Protocolos Transfusionais Baseados em Evidências

Os protocolos transfusionais buscam equilibrar os benefícios da transfusão com os potenciais riscos, contribuindo para a padronização da prática clínica e otimização de recursos, principalmente em contextos de alta complexidade (BRASIL, 2021).

Protocolo de Transfusão Maciça (PTM)

O PTM é utilizado no manejo de hemorragia grave com risco iminente de morte, sendo a hemorragia traumática correspondente a 15% dos PTMs realizados no período perioperatórios, constituindo o principal tratamento do choque hemorrágico (LIER & HOSSFELD, 2024). Considera-se transfusão maciça a administração de um volume equivalente à volemia sanguínea total em 24 horas ou a infusão de dez ou mais unidades de CHAD nesse período. Entretanto, atualmente utiliza-se critérios mais dinâmicos para identificação precoce pacientes em risco de hemorragia grave, como a necessidade de transfusão rápida de múltiplas unidades em curto intervalo ou a presença de instabilidade hemodinâmica associada a sangramento ativo (BRASIL, 2021). Nesse contexto, recomenda-se a transfusão balanceada em proporções de 1:1:1, estratégia que busca reproduzir a composição do sangue total e evitar a diluição dos fatores de coagulação e das plaquetas, contribuindo para a correção da coagulopatia e para maior taxa de hemostasia, associada a monitorização de Hb, plaquetas, tempo de protrombina, fibrinogênio, cálcio ionizado, pH e lactato, para avaliação da gravidade clínica (MERCER *et al*., 2023; MITRA *et al*., 2024).

A transfusão de hemácias busca manter níveis adequados de hemoglobina a fim de garantir o transporte de oxigênio, indicada em perdas de cerca de 30–40% do volume sanguíneo total e iniciada imediatamente em perdas >40%. Transfusões emergências de sangue do grupo O devem ser reservadas para situações de risco vital, posto que, o grupo O possui níveis mais baixos de FVW, podendo associar-se maior risco de sangramento e hiperfibrinólise pós-trauma, por isso, costuma-se preferir a tipagem prévia (LIER & HOSSFELD, 2024). O plasma

através do PFC de doador única ou agrupado de múltiplos doadores, deve ser do mesmo tipo sanguíneo do paciente, ou quando não tipado, AB, e contribui para expansão intravascular e hemostasia por reposição de fatores de coagulação especialmente quando administrado em volumes elevados, superiores a 30 ml/kg. Outro componente relevante é o fibrinogênio, um dos primeiros fatores a atingir níveis críticos durante o hemorragias intensas, motivo pelo qual recomenda-se reposição de crioprecipitado com concentração de fibrinogênio se necessário (BRASIL, 2021). Por fim, o PC é indicado em contagens <75-100g/L, ou perda 1,5x a volemia total, embora benéfica mesmo em contagens normais (LIER & HOSSFELD, 2024).

Transfusão de CHAD

O CHAD consiste em uma intervenção frequente em contextos de terapia intensiva, determinado pela combinação dos níveis de Hb ao parâmetros clínicos de hipóxia tecidual, que deve estar estável hemodinamicamente. De modo geral, recomenda-se estratégias transfusionais restritivas para doentes críticas, com transfusões em Hb <7g/dL, desde que não apresentem sinais de hipoperfusão tecidual ou sangramento ativo, <7,5g/dL em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e <8g/dL na presença de doenças cardiovascular prévia (DAC) ou cirurgias ortopédicas, com monitorização mais cuidados em DAC prévia e isquemia miocárdica por uma menor tolerância à anemia. (CARSON *et al*., 2023). Em populações específicas, contudo, a decisão transfusional deve ser individualizada (MINT INVESTIGATORS, 2023).

Doenças onco-hematológicas frequentemente necessitam de suporte transfusional, com anemia oriunda da supressão da eritropoese, infiltração medular por células neoplásicas ou efeitos mielossupressores quimioterápicos, sendo a transfusão indicada em casos de anemia sintomática ou níveis de Hb críticos. A trombocitopenia também é frequente, em contexto de aplasia medular induzida por quimioterapia, com transfusão profilática de plaquetas indicada em <10.000/µL em pacientes estáveis, ou limiares mais elevados em pacientes com febre, infecção, sangramento ativo ou necessidade de procedimentos invasivos (SCHIFFER *et al*., 2021; ESTCOURT *et al*., 2021).

Pela exposição frequente a transfusões e a imunossupressão, indica-se o uso de hemocomponentes leucorreduzidos, e possivelmente, irradiados, especialmente em submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, para prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão (YAZDANBAKHSH *et al*., 2022).

Patient Blood Management (PBM)

O *Patient Blood Management* (PBM) é uma estratégia de manejo do sangue que visa minimizar o uso desnecessário de hemocomponentes e otimizar o cuidado de pacientes com risco de anemia. Essa abordagem busca melhorar os desfechos clínicos, reduzindo a exposição a transfusões alogênicas e seus potenciais riscos. O PBM fundamenta-se em três pilares principais: otimização da massa eritrocitária, minimização da perda sanguínea e aumento da tolerância fisiológica à anemia (FRANCHINI, 2019).

O primeiro pilar corresponde à otimização da massa eritrocitária por meio do diagnóstico precoce e tratamento da anemia antes de intervenções agravantes, como procedimentos cirúrgicos ou terapias potencialmente mielossupressoras, através de hemograma completo, reticulócitos, vitamina B12, ácido fólico e perfil do ferro. A deficiência de ferro leve pode ser tratada com reposição oral, desde que não haja fatores que comprometam a absorção, como cirrose ou doenças gastrointestinais. Outra estratégia envolve o uso de agentes estimuladores da eritropoiese, utilizados principalmente em pacientes com doença renal crônica devido a defi-

ciência eritropoietina, indicados quando Hb <10g/dL, devendo ser evitados em indivíduos com risco elevado de tromboembolismo (ABREU, 2014).

O segundo pilar consiste na minimização da perda sanguínea e inclui sangramentos cirúrgicos e iatrogênicos. A avaliação pré-operatória deve investigar distúrbios de coagulação e revisar o uso de medicamentos, como anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteroidais. Entre as intervenções farmacológicas, destaca-se o ácido tranexâmico, antifibrinolítico utilizado em procedimentos cirúrgicos para reduzir o sangramento por inibição da fibrinólise, diminuindo a necessidade transfusional sem aumento significativo do risco trombótico. Medidas intraoperatórias também são relevantes, incluindo técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, uso de dispositivos de eletrocirurgia, como eletrocautério e manutenção da normotermia (FRANCHINI *et al*., 2019). Em procedimentos com perda significativa de sangue, podem ser utilizadas técnicas de conservação sanguínea, como a recuperação intraoperatória de sangue *(cell saver*), que permite coletar e reinfundir o sangue perdido durante a cirurgia (CARSON *et al* 2021).

O terceiro pilar envolve a otimização da tolerância fisiológica à anemia, com medidas que aumentem a capacidade do organismo de manter a oferta de oxigênio aos tecidos mesmo com níveis reduzidos de Hb (FRANCHINI *et al*., 2019). Entre essas estratégias estão a manutenção do débito cardíaco adequado e da capacidade de utilização de oxigênio pelos tecidos através da manutenção de uma volemia adequada e suplementação de oxigênio quando necessário. Nesse contexto, recomenda-se uma abordagem transfusional restritiva, exceto em pacientes cardiopatas, nos quais o limiar pode chegar a 10 g/dL. Valores superiores a 10 g/dL raramente indicam transfusão, exceto em situações de sangramento ativo. Paralelamente, medidas que reduzem o consumo metabólico de oxigênio, como analgesia adequada, controle da febre e tratamento de infecções, contribuem para melhorar a tolerância à anemia (FRANCHINI *et al* 2019).

A implementação das estratégias de PBM tem demonstrado benefícios significativos na redução da morbimortalidade. Entre os principais resultados observados estão a redução do número de unidades transfundidas e das taxas de transfusão, além da diminuição de complicações relacionadas ao procedimento, como sepse e anafilaxia. Além dos benefícios clínicos, o PBM também contribui para a redução de custos hospitalares, preservação dos estoques sanguíneos e menor necessidade de coleta, processamento e armazenamento de hemocomponentes (BRASIL, 2021).

Reações Transfusionais: Atualizações no Manejo

A transfusão de hemocomponentes é uma intervenção amplamente utilizada, que apesar de seus benefícios, não está isenta de riscos e pode ocasionar eventos adversos conhecidos como reações transfusionais, associadas mecanismos imunológicos ou não imunológicos. O reconhecimento precoce dessas manifestações é essencial para garantir a segurança transfusional, pois algumas complicações podem evoluir rapidamente.

Assim, o fortalecimento dos sistemas de hemovigilância, aliado ao avanço do diagnóstico, melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das reações transfusionais e à interação entre equipes clínicas e serviços de hemoterapia, tem contribuído para aumentar a segurança da terapia transfusional.

TRALI E TACO

As reações transfusionais são classificadas pelo momento de aparecimento. Reações imediatas ocorrem durante a transfusão ou até 24

horas após, destacando-se a reação febril não hemolítica, reações alérgicas, reação hemolítica aguda, contaminação bacteriana, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO), enquanto reações tardias manifestam-se após esse período (HARMENING, 2019; AABB, 2023), incluindo a reação hemolítica tardia, púrpura pós-transfusional, doença enxerto-contra-hospedeiro associada à transfusão e aloimunização eritrocitária.

Entre as complicações mais graves, as manifestações cardiorrespiratórias têm recebido crescente atenção. Evidências indicam que TRALI e TACO representam importantes causas de morbimortalidade transfusionais (VLAAR, 2025). Ambas podem se manifestar com dispneia e edema pulmonar após a transfusão, porém resultam de mecanismos fisiopatológicos distintos.

A TRALI caracteriza-se por insuficiência respiratória aguda associada a edema pulmonar não cardiogênico que ocorre durante ou até seis horas após a transfusão. O quadro clínico inclui hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterais e ausência de sinais de sobrecarga circulatória. O modelo clássico descreve anticorpos anti-HLA ou anti-antígenos de neutrófilos presentes no plasma do doador que ativam leucócitos do receptor, promovendo lesão endotelial pulmonar. Outro mecanismo amplamente aceito é o modelo "*two-hit*", no qual uma condição inflamatória prévia gera recrutamento de neutrófilos para a microcirculação pulmonar, sendo a transfusão o estímulo adicional que desencadeia aumento da permeabilidade capilar e edema pulmonar (VLAAR & JUFFERMANS, 2013; ACKFELD *et al*., 2022). Dados recentes indicam que a incidência de TRALI varia conforme o hemocomponente transfundido, com aproximadamente 0,17 casos por 10.000 unidades de CHAD, 0,31 por 10.000 unidades de PCe até 3,19 por 10.000 unidades de PFC.

Outra complicação cardiorrespiratória importante é a TACO, resultante de sobrecarga volêmica e aumento da pressão hidrostática pulmonar, resultando em edema pulmonar cardiogênico. Clinicamente, os pacientes apresentam dispneia, hipertensão arterial, taquicardia e estertores pulmonares durante ou nas primeiras horas após a transfusão (HARMENING, 2019). Entre os principais fatores de risco destacam-se idade avançada, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e transfusões rápidas ou em grandes volumes. Uma meta-análise baseada em vigilância ativa estimou a incidência de aproximadamente 22,2 casos por 1000 pacientes transfundidos, também está associada a elevada mortalidade hospitalar em alguns sistemas de vigilância (CLIFFORD *et al*., 2024).

A diferenciação entre TRALI e TACO representa um desafio clínico. Biomarcadores como BNP ou NT-proBNP podem auxiliar nesse diagnóstico diferencial, pois tendem a estar elevados na TACO devido à distensão miocárdica (VLAAR, 2025).

Reações hemolíticas transfusionais

As reações hemolíticas transfusionais constituem outra complicação relevante. Elas ocorrem quando anticorpos do receptor reconhecem antígenos dos eritrócitos transfundidos, levando à destruição celular (HARMENING, 2019). A reação hemolítica aguda está geralmente associada à incompatibilidade ABO, frequentemente decorrente de erros operacionais (AABB, 2023), e gera hemólise intravascular pelo sistema complemento, com liberação de Hb livre e mediadores inflamatórios. A sintomatologia inclui febre, calafrios, dor lombar, hipotensão e hemoglobinúria, podendo evoluir para CIVD e insuficiência renal aguda. Já a reação hemolítica tardia ocorre dias ou semanas após a transfusão e está associada a anticorpos contra antí-

genos eritrocitários menores, como dos sistemas Kidd, Duffy e Kell, manifestando-se por queda progressiva da Hb e aumento da bilirrubina indireta.

Diante de suspeita de reação transfusional, as medidas iniciais incluem interrupção da transfusão imediata, avaliação clínica do paciente e comunicação ao serviço de hemoterapia. A investigação laboratorial geralmente envolve repetição da tipagem ABO e Rh, teste de antiglobulina direta, avaliação de Hb livre plasmática, bilirrubina e lactato desidrogenase, além de coleta de hemoculturas quando há suspeita de contaminação bacteriana (HARMENING, 2019).

Estudos observacionais indicam que as reações mais frequentemente notificadas são as febris não hemolíticas e as alérgicas, enquanto complicações como TRALI e TACO são menos comuns, porém associadas a maior morbimortalidade.

Transfusão em Situações Especiais e Desafios Éticos, Legais e Futuro da Hemoterapia

Os pilares da bioética, autonomia, beneficência, não maleficência e justiça, fundamentam a relação médico-paciente e orientam decisões em hemoterapia, que exigem equilíbrio entre protocolos técnicos e convicções individuais. Nessas situações, torna-se essencial uma análise sensível e uma tomada de decisão compartilhada, buscando o melhor desfecho clínico e o respeito às crenças do paciente (VARKEY, 2021).

Na hematologia pediátrica, o exercício da autonomia é mais complexo, pois envolve o poder decisório dos pais ou responsáveis. Ainda assim, as decisões médicas devem considerar o princípio do "superior interesse da criança". Em situações de urgência, a Resolução CFM nº 2.232/2019 estabelece que o médico deve realizar a transfusão mesmo diante da recusa dos pais, pois prevalece o dever de socorro e preservação da vida (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2019).

Entre gestantes, há preocupação especial com a hemorragia pós-parto. Nesses casos, conflitos bioéticos tornam-se mais complexos quando há recusa transfusional, pois coexistem duas vidas potencialmente afetadas. Embora a gestante possua autonomia e liberdade de crença, há conflito entre esses direitos e o dever médico de preservar a vida materna e fetal. Por isso, recomenda-se planejamento e identificação antecipada das crenças da paciente, além da adoção de estratégias como o PBM, anteriormente discutido (BEZERRA *et al*., 2015; CÉSPEDES, 2024).

No atendimento de pacientes adultos lúcidos que recusam transfusão, como os pertencentes à religião Testemunhas de Jeová, o princípio da autonomia também gera desafios. Nesses casos, o médico deve oferecer as melhores alternativas terapêuticas disponíveis e manejar a condição clínica sem violar as convicções do paciente, destacando o PBM como abordagem. Além disso, é importante reconhecer que existe diversidade de convicções dentro de uma mesma religião, tornando essencial o diálogo para definir os limites aceitáveis (VARKEY, 2021) .

Essas discussões costumam ocorrer em contextos eletivos. Entretanto, em situações de emergência com risco iminente de morte e ausência de alternativas terapêuticas, o princípio da beneficência pode prevalecer sobre a autonomia. O Código Penal Brasileiro (art. 146, §3º) e a Resolução CFM nº 2.232/2019 estabelecem que, nessas circunstâncias, a intervenção médica não caracteriza constrangimento ilegal, pois corresponde ao cumprimento do dever legal de socorro (BRASIL, 1940; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2019).

Diante desses cenários, torna-se essencial a utilização do Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE), que representa uma garantia ética e jurídica para paciente e médico. Para que seja válido, é necessário que o paciente possua capacidade decisória, receba informações claras e concorde com elas sem coerção. Cabe ao médico conduzir esse processo eticamente e registrar as informações no prontuário e no TCLE. Essa documentação pode isentar o médico de responsabilidade por danos decorrentes da recusa terapêutica, respeitados os limites de urgência e emergência (VARKEY, 2021).

Diferentemente das situações de recusa, o cuidado de pacientes com anemia falciforme desloca o debate bioético para os princípios de justiça e não maleficência. Trata-se de uma doença crônica que frequentemente exige suporte hemoterápico, com risco cumulativo de complicações. Assim, há um imperativo ético de fornecer CHADs fenotipados e desleucocitados, medidas que auxiliam na prevenção da aloimunização e de reações hemolíticas tardias. Além disso, a escolha entre modalidades transfusionais deve considerar a gravidade clínica e garantir equidade no acesso ao tratamento (BRASIL, 2021). A hemoterapia também envolve o conceito de justiça distributiva, que reconhece o sangue como um recurso público limitado e dependente da solidariedade social. A equidade no acesso significa que pacientes com anemia falciforme, mesmo em áreas rurais, devem ter o mesmo direito a sangue seguro que aqueles em grandes centros urbanos. Nesse contexto, o PBM também assume papel de responsabilidade social (CÉSPEDES, 2024).

CONCLUSÃO

A hematologia transfusional tem avançado significativamente nas últimas décadas, impulsionada pelo desenvolvimento tecnológico, pela padronização de protocolos clínicos e pelo fortalecimento das estratégias de segurança transfusional. A incorporação de métodos mais precisos de triagem laboratorial, rastreabilidade dos hemocomponentes e práticas baseadas em evidências tem contribuído para reduzir riscos associados às transfusões e melhorar a qualidade do cuidado ao paciente.

A implementação dessas práticas também tem impactado a rotina dos serviços de saúde, exigindo maior integração entre equipes multiprofissionais, aprimoramento da gestão dos bancos de sangue e atualização constante dos profissionais envolvidos na cadeia transfusional. Nesse contexto, a capacitação contínua e o acompanhamento das diretrizes nacionais e internacionais tornam-se fundamentais para garantir a segurança e a eficácia dos procedimentos.

Assim, os avanços tecnológicos e organizacionais na hematologia transfusional demonstram potencial para ampliar a segurança do paciente e otimizar o uso de hemocomponentes. Contudo, novos estudos ainda são necessários para avaliar o impacto dessas inovações em diferentes contextos clínicos e sistemas de saúde, contribuindo para o aprimoramento contínuo das práticas transfusionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, P. F.; ROMÃO JUNIOR, J. E.; BASTOS, M. G. Use of erythropoiesis stimulating agents. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 36, n. 1, 2014. DOI: 10.5935/0101-2800.20140006.

ACKFELD, T. *et al.* Blood transfusion reactions: a comprehensive review of the literature including a Swiss perspective. Journal of Clinical Medicine, v. 11, n. 10, p. 2859, 2022. DOI: 10.3390/jcm11102859.

AL-RIYAMI, A. Z. *et al*. Use of artificial intelligence and big data in transfusion medicine. Vox Sanguinis, v. 119, n. 1, p. 12-25, 2024. DOI: 10.1111/vox.13215.

ARISHI, W. *et al*. Molecular advances in transfusion medicine: a narrative review. Frontiers in Medicine, v. 12, p. 1607340, 2025. DOI: 10.3389/fmed.2025.1607340.

BEZERRA, A. L. *et al*. Recusa a transfusão de sangue por gestantes e puérperas testemunhas de Jeová. REME – Revista Mineira de Enfermagem, v. 19, n. 4, 2015. DOI: 10.5935/1415-2762.20150064.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para uso de hemocomponentes. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal. Brasília, DF: Presidência da República, 2026. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848compilado.htm>. Acesso em: 05 mar. 2026.

CARSON, J. L. *et al*. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: an updated systematic review and meta-analysis. JAMA, v. 325, p. 1334-1345, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.0202.

CARSON, J. L. *et al*. Red blood cell transfusion: 2023 AABB international guidelines. JAMA, v. 330, n. 15, p. 1435-1445, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.14535.

CÉSPEDES, I. C. *et al*. Patient blood management program implementation: comprehensive recommendations and practical strategies. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 39, n. 5, p. e20240205, 2024. DOI: 10.21470/1678-9741-2024-0205.

CLIFFORD, L.; TOBIAN, A. A.; NESS, P. M. *et al*. Transfusion-related acute lung injury and other serious transfusion reactions: epidemiology, mechanisms and prevention. Transfusion, v. 64, n. 2, p. 210-222, 2024. DOI: 10.1111/trf.17777.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução nº 2.232/2019. Estabelece normas éticas para a recusa terapêutica por pacientes e objeção de consciência na atenção à saúde. Brasília, DF: CFM, 2019.

CYWINSKI, J. B. Blood products transfusion. In: Basic Sciences in Anesthesia. Cham: Springer, 2017. p. 465–481. DOI: 10.1007/978-3-319-47709-4_28.

ESTCOURT, L. J. *et al*. Platelet transfusions for people with haematological malignancies. The Lancet Haematology, v. 8, n. 10, p. e719-e728, 2021. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00238-6.

FRANCHINI, M. *et al*. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. Blood Transfusion, v. 17, n. 3, p. 191-195, 2019. DOI: 10.2450/2019.0119-19.

GARCÍA-ROA, M.; DELGADO, M.; ARROYO, J. L. *et al*. Storage of red blood cells: impact on transfusion outcomes. Blood Transfusion, v. 15, n. 4, p. 302-315, 2017. DOI: 10.2450/2017.0119-17.

HARMENING, D. M. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. 7. ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2019.

KLEIN, H. G.; ANSTEE, D. J. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 12. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2014.

LIER, H. & HOSSFELD, B. Massive transfusion in trauma. Current Opinion in Anesthesiology, v. 37, n. 2, p. 117-124, 2024. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001267.

MARIETTA, M. *et al*. Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. Blood Transfusion, v. 14, n. 4, p. 277-286, 2016. DOI: 10.2450/2016.0145-16.

MINT INVESTIGATORS. Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia. New England Journal of Medicine, v. 389, n. 26, p. 2446-2456, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2312345.

MITRA, B. *et al*. Patient blood management guideline for adults with critical bleeding. Medical Journal of Australia, v. 220, n. 4, p. 211-216, 2024. DOI: 10.5694/mja2.52012.

NOVELO-GARZA, B. & BENÍTEZ-ARVIZU, G. Hemocomponentes: preparación, indicaciones y uso clínico. Revista Mexicana de Medicina Transfusional, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2023. DOI: 10.35366/114803.

SCHIFFER, C. A. *et al*. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology, v. 39, n. 19, p. 2194-2202, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.00900.

VARKEY, B. Principles of clinical ethics and their application to practice. Medical Principles and Practice, v. 30, n. 1, p. 17-28, 2021. DOI: 10.1159/000512379.

VLAAR, A. P. J. & JUFFERMANS, N. P. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. The Lancet, v. 382, n. 9896, p. 984-994, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61737-1.

VLAAR, A. P. J.; ZWAGINGA, J. J.; WIERSUM-OSSELTON, J. C. How I diagnose and treat cardiorespiratory complications of transfusion. Blood, v. 145, n. 20, p. 2283-2292, 2025. DOI: 10.1182/blood.2024012345.

YAZDANBAKHSH, K. *et al*. Transfusion support in hematologic malignancies. Blood Reviews, v. 52, p. 100908, 2022. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100908.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 7

Edição XVIII

AVANÇOS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DE MÚLTIPLOS MIELOMAS

AMANDA CECCHIN TONDELLO[1]
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH[1]
CAMILA BIANCHO[1]
CLARA SALLES BIAVASCHI[1]
DÉBORA RIBAS[1]
EDUARDO THOMÉ[2]
GABRIELA THOMÉ[2]
GIOVANNA HANNAUI[1]
ISADORA GIACOMELLO[1]
JÉSSICA BORGES[1]
LEONARDO PIZZOLO[1]
LUIZA BONDAN MIORANDO[1],
MARIA EDUARDA SCARTON[1]
NATÁLIA BIONDO[1]
VITORIA FERREIRA GARCIA[1]

[1]*Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.*
[2]*Graduado - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.*

Palavras-Chave: *Mieloma Múltiplo; Terapia CAR-T; Resistência Terapêutica.*

DOI 10.59290/0690450123

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos na medula óssea e pela produção de imunoglobulina monoclonal detectável no sangue ou na urina. Essa expansão resulta em manifestações decorrentes da infiltração medular e da ação sistêmica das proteínas monoclonais, incluindo anemia, insuficiência renal, lesões ósseas osteolíticas e hipercalcemia, conjunto frequentemente descrito pelo acrônimo CRAB (*hypercalcemia, renal dysfunction, anemia and bone lesions*). O MM integra o espectro das gamopatias monoclonais e, na maioria dos casos, evolui a partir da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), refletindo um processo progressivo de transformação neoplásica ao longo de anos (RAJKUMAR *et al*., 2020).

Do ponto de vista biológico, o mieloma múltiplo apresenta elevada heterogeneidade genética e molecular. Alterações como translocações envolvendo o gene da cadeia pesada de imunoglobulina (IGH), hiperdiploidia e mutações somáticas contribuem para diferentes padrões de evolução clínica e resposta terapêutica. Além disso, o microambiente da medula óssea desempenha papel central na progressão tumoral, favorecendo a sobrevivência das células plasmocitárias malignas e mecanismos de escape imunológico (KUMAR *et al*., 2017). Epidemiologicamente, o MM corresponde a cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e aproximadamente 10% dos cânceres hematológicos, ocorrendo principalmente em indivíduos idosos, com discreto predomínio no sexo masculino e maior incidência em indivíduos afrodescendentes (COWAN *et al*., 2018; SIEGEL *et al*., 2024). Entre os fatores associados ao desenvolvimento da doença destacam-se predisposição genética, obesidade, exposição a agentes químicos, radiação ionizante e processos inflamatórios crônicos, sendo a MGUS o principal estado precursor conhecido, com taxa média de progressão de cerca de 1% ao ano (RAJKUMAR *et al*., 2022).

Apesar de ainda ser considerado incurável na maioria dos casos, o mieloma múltiplo teve sua história natural modificada por importantes avanços terapêuticos nas últimas décadas. O tratamento evoluiu da quimioterapia convencional baseada em agentes alquilantes, como o melfalano, para estratégias multimodais que incluem transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, imunomoduladores, inibidores do proteassoma e anticorpos monoclonais.

Mais recentemente, terapias imunológicas avançadas, como anticorpos biespecíficos e células CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA, têm demonstrado resultados promissores e ampliado as perspectivas terapêuticas no manejo do MM.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura científica realizada no período de fevereiro à março de 2026, com o objetivo de sintetizar evidências atuais sobre os avanços e desafios no tratamento do mieloma múltiplo. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e *Web of Science*, priorizando publicações recentes e de alto impacto na área da hematologia e oncologia.

Foram incluídos principalmente artigos publicados nos últimos dez anos, com ênfase em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e diretrizes internacionais. Também foram consultados livros-texto de referência em hematologia, além de recomendações de sociedades científicas reconhecidas, como o *International Myeloma Working Group* e diretrizes

conjuntas da *European Hematology Association e da European Society for Medical Oncology*.

As publicações selecionadas abordaram aspectos fundamentais do mieloma múltiplo, incluindo fisiopatologia, critérios diagnósticos, estratégias terapêuticas contemporâneas e manejo da doença recidivada ou refratária. Após a seleção das fontes, as evidências foram analisadas de forma crítica e integradas em uma síntese descritiva organizada em tópicos temáticos, permitindo reunir informações atualizadas e relevantes para a compreensão dos avanços terapêuticos e dos desafios clínicos relacionados à doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e Bases Moleculares

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos malignos na medula óssea e pela produção de imunoglobulinas monoclonais. Sua patogênese é complexa e envolve alterações genética das células plasmocitária associadas a interações com o microambiente da medula (KUMAR *et al*., 2023; COSTA & USMANI, 2024). Essas alterações evoluem progressivamente ao longo de um espectro de doença que se inicia com estados pré-malignos, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e o mieloma múltiplo indolente ou "*smoldering*" (SMM), até culminar no mieloma múltiplo sintomático.

Do ponto de vista celular, o mieloma múltiplo origina-se de plasmócitos pós-centro germinativo que sofreram rearranjos somáticos das imunoglobulinas durante a maturação dos linfócitos B. A transformação maligna geralmente envolve eventos genétios primários como translocações do locus da imunoglobulina pesada (IgH) ou hiperdiploidia cromossômica, que dão origem ao clone tumoral inicial. Com a progressão da doença o acúmulo de alterações genéticas adicionais contribui par a evolução clonal e para a heterogeneidade biológica observada entre pacientes e dentro do próprio tumor (KUMAR *et al*., 2023; MDPI REVIEW GROUP, 2022).

Entre as alterações citogenéticas mais relevantes no mieloma múltiplo destacam-se as translocações cromossômicas envolvendo o locus da cadeia pesada de imunoglobulina. Entre elas a t(4;14) está associada ao fenótipo mais agressivo e pior prognóstico, enquanto a deleção do braçp curto do cromossomo del(17p) relaciona-ses a alto risco e resistência terapêutica. Já a translocação t(11;14) apresenta implicações biológicas e terapêuticas específicas, incluindo maior sensibilidade a alguns agentes direcionados (GFCH GUIDELINES, 2023; TANG *et al*., 2024). A presença dessas alterações citogenéticas desempenha papel central na estratificação prognóstica e na definição de estratégias terapêuticas no mieloma múltiplo.

Um aspecto fundamental da biologia da doença é a heterogeneidade clonal. O mieloma múltiplo é composto por diversos subclones que coexistem e evoluem ao longo do tempo. Dessa forma os subclones podem apresentar perfis diferentes e capacidades adaptativas, permitindo que sobrevivam a pressão seletiva imposta pelo tratamento, portanto, esse fenômeno explica a frequente ocorrência de recaídas e o desenvolvimento de resistência terapêutica que vai ser abordado mais adiante (KUMAR *et al*., 2023).

Além das alterações intrínsecas das células tumorais, o microambiente da medula óssea desempenha papel central na fisiopatologia do mieloma múltiplo. Esse microambiente é composto por uma complexa rede de células estromais, células imunes, osteoblastos, osteoclastos, células endoteliais e matriz extracelular, que intera-

gem continuamente com as células tumorais e fornece sinais que favorecem sua sobrevivência e proliferação, especialmente por meio da secreção de citocinas e interações celulares diretas (RAIMONDI *et al*., 2023; HEMASPHERE CONSORTIUM, 2023). Em virtude disso, a interação entre as células tumorais e o microambiente contribui para o crescimento tumoral, alterações imunológicas e angiogênese. Evidências sugerem que essas modificações podem ocorrer já nas fases precursoras da doença. A progressão ocorre ao longo de um continuum que inclui a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), mieloma múltiplo indolente (*Smoldering* SMM) e mieloma múltiplo sintomático, refletindo o acúmulo de alterações genéticas e mudanças no microambiente medular (SPRINGER GROUP, 2025; MDPI REVIEW GROUP, 2022).

Entre as citocinas envolvidas nesse processo, a interleucina-6 (IL-6) destaca-se como um dos principais fatores de crescimento para as células do mieloma. A IL-6 é produzida tanto pelas células tumorais quanto pelas células estromais da medula óssea e atua estimulando a proliferação celular, inibindo a apoptose e favorecendo a sobrevivência das células malignas (RAIMONDI *et al*., 2023). Além disso, estudos experimentais demonstram que níveis elevados de IL-6 estão associados à expansão clonal das células plasmocitárias e ao agravamento da doença.

Em conjunto, esses mecanismos moleculares e celulares ilustram a complexidade biológica do mieloma múltiplo e explicam a heterogeneidade clínica observada entre pacientes. A compreensão aprofundada da interação entre alterações genéticas, evolução clonal e microambiente tumoral tem sido fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo terapias direcionadas e abordagens imunológicas, que buscam interferir diretamente nesses processos patogênicos.

Diagnóstico e Estratificação

O diagnóstico do mieloma múltiplo baseia-se na integração de achados clínicos, laboratoriais e de imagem. Entre as manifestações mais frequentes estão dor óssea associada a lesões osteolíticas, aumento da concentração de proteínas séricas e presença de proteína monoclonal (proteína M) detectável no soro ou na urina. Também podem ocorrer manifestações sistêmicas como anemia, hipercalcemia e insuficiência renal, resultantes da atividade tumoral e do acúmulo de imunoglobulinas monoclonais (LAUBACH, 2026; RAJKUMAR, 2026). Os critérios diagnósticos estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* enfatizam a presença de dano a órgão-alvo como elemento central para confirmação da doença (LAUBACH, 2026).

Antes de definir o diagnóstico do mieloma múltiplo ativo, é importante introduzir os conceitos de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e mieloma múltiplo latente (MML).O MGUS é definido pela presença de proteína monoclonal sérica <3 g/dL e menos de 10% de plasmócitos clonais na medula óssea, na ausência de critérios CRAB ou biomarcadores SLiM de malignidade. Já o MML representa um estágio intermediário entre o MGUS e o mieloma múltiplo sintomático. Sendo caracterizado pela presença de proteína monoclonal ≥3g/dL e/ou ≥10% de plasmócitos clonais na medula óssea, na ausência de critérios CRAB ou biomarcadores SLiM de malignidade. Pacientes com MML apresentam risco variável de progressão para doença sintomática, podendo ser estratificado em diferentes categorias de risco (RAJKUMAR, 2026).

Dessa forma, o comprometimento orgânico associado ao mieloma múltiplo é frequente-

mente sintetizado pelo acrônimo CRAB, que corresponde a hipercalcemia (calcium), insuficiência renal (renal failure), anemia e doença óssea (bone disease). Esses achados constituem critérios diagnósticos quando associados a um distúrbio proliferativo de células plasmáticas. A anemia é definida por hemoglobina inferior a 10 g/dL ou redução superior a 2 g/dL em relação ao valor normal. A hipercalcemia corresponde a níveis séricos de cálcio superiores a 11 mg/dL. A insuficiência renal é caracterizada por depuração de creatinina inferior a 40 mL/min ou creatinina sérica superior a 2 mg/dL. A doença óssea, por sua vez, requer a identificação de uma ou mais lesões osteolíticas com diâmetro igual ou superior a 5 mm em exames de imagem (LAUBACH, 2026; RAJKUMAR, 2026).

Além dos critérios CRAB, o diagnóstico pode ser estabelecido pela presença dos biomarcadores SLiM, que permitem identificar doença ativa antes da ocorrência de dano orgânico. Entre esses critérios incluem-se a presença de ≥60% de plasmócitos clonais na medula óssea, razão entre cadeias leves livres envolvida e não envolvida ≥100 — desde que o nível da cadeia envolvida seja ≥100 mg/L — e a identificação de mais de uma lesão focal em ressonância magnética envolvendo osso ou medula óssea. Esses achados indicam elevada carga tumoral e maior risco de progressão para doença sintomática (RAJKUMAR, 2026).

Após o diagnóstico, a estratificação citogenética torna-se fundamental para a avaliação prognóstica e tratamento. Entre os sistemas utilizados, destaca-se a classificação proposta pela *International Myeloma Society e pelo International Myeloma Working Group*, atualizada em 2025. Nessa definição o mieloma múltiplo de alto risco inclui a deleção do cromossomo 17p, translocações t(4:14), t(14;16) ou t(14;20), mutação do gene TP53, amplificação de 1q, deleção de 1p32 ou combinações dessas alterações. Além disso, β2-microglobulina ≥5,5 mg/dL na presença de creatinina normal (<1,2 mg/dL), alterações associadas a pior prognóstico (LAUBACH, 2026).

Para avaliação prognóstica e acompanhamento da doença utiliza-se amplamente o Sistema Internacional de Estadiamento Revisado (R-ISS), que integra beta-2-microglobulina sérica, albumina sérica, lactato desidrogenase (LDH) e alterações citogenéticas detectadas por hibridização in situ fluorescente (FISH) da medula óssea (RAJKUMAR & KUMAR, 2026). A partir desses parâmetros, os pacientes são classificados em estágio I (β2-microglobulina <3,5 mg/ L, albumina ≥3,5 g/dL, LDH normal e ausência de del(17p), t(4;14) ou t(14;16)), estágio II (quando não se enquadram nos estágios I ou III) ou estágio III (β2-microglobulina ≥5,5 mg/L as-sociada a LDH elevado e/ou alterações citoge-néticas de alto risco por FISH). Em comparação ao ISS original, o R-ISS fornece estratificação prognóstica mais precisa ao incorporar marca-dores relacionados tanto à carga tumoral quanto à biologia da doença (RAJKUMAR; KUMAR, 2026).

Na avaliação por imagem, métodos de corte transversal apresentam maior sensibilidade para detecção de lesões ósseas. A ressonância magnética de corpo inteiro, ou pelo menos de coluna e pelve, é particularmente útil para identificar lesões medulares focais ou compressão vertebral (LAUBACH & RAJKUMAR, 2026). O PET-CT de corpo total é preferencial quando há suspeita de doença extramedular, enquanto a ressonância magnética apresenta a vantagem adicional de não envolver exposição à radiação.

A avaliação de doença residual mínima (MRD) tem se consolidado como um dos principais marcadores de profundidade de resposta terapêutica no mieloma múltiplo. Com o desenvolvimento de terapias mais eficazes tornou-se

possível alcançar respostas profundas frequentemente além do limite de detecção dos métodos convencionais. Nesse contextp, a MRD permite identificar pequenas quantidades de células plasmocitárias neoplásicas remanescentes após o tratamento, mesmo em pacientes que atingiram resposta completa pelos critérios tradicionais. Estudos demonstram que a negatividade da MRD está associada a melhores desfechos clínicos, incluindo maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global sendo atualmente considerada um importante marcador prognóstico e potencial ferramenta para refinamento da estratificação de risco (LAUBACH, 2026; KUMAR *et al* 2020; DIMOPOULOS *et al* 2021).

A detecção da MRD é realizada principalmente por citometria de fluxo multiparamétrica de alta sensibilidade ou por métodos baseados em sequenciamento de nova geração (*next-generation sequencing-NGS*). A citometria de fluxo identifica popuçações rersiduais de plasmócitos neoplásicos por meio de perfis imunofenotípicos específicos, enquanto o NGS detecta rearranjos clonais das imunoglobulinas presentes nas células tumorais, permitindo elevada sensibilidade diagnóstica. Ambas as técnicas apresentam importante valor prognóstico e são consideradas ferramentas complementares na avaliação de resposta profunda ao tratamento, sendo cada vez mais incorporadas em estudos clínicos e na estratificação prognóstica do mieloma múltiplo (KUMAR *et al*., 2020; DIMOPOULOS *et al*., 2021; LAUBACH, 2026).

Tratamento de Primeira Linha

O manejo do mieloma múltiplo varia conforme o estágio da doença. Pacientes com MML de baixo ou intermediário risco, geralmente são acompanhados clinicamente, enquanto aqueles com alto risco de progressão podem se beneficiar de intervenção precoce. A estratificação pode ser realizada pela regral 20-2-20 (≥20% de plasmócitos na medula óssea, proteína monoclonal ≥2 g/dL e relação de cadeias leves livres ≥20). Estudos clínicos demonstram que a lenalidomida e, mais recentemente o daratumumabe reduzem o risco de progressão para mieloma múltiplo ativo (DIMPOULOS *et al*., 2021; ANVISA, 2025).

Tratando-se do mieloma múltiplo ativo, a definição do tratamento depende principalmente da elegibilidade ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH). Em geral, consideram-se idade inferior a 75 anos, bom desempenho funcional, bilirrubina direta ≤2,0 mg/dL e creatinina ≤2,5 mg/dL,exceto em pacientes em diálise estável, os critérios para TACTH. Em pacientes elegíveis, o transplante permanece sendo o componente central do tratamento, realizado após a terapia de indução e coleta de células tronco, seguido por condicionamento com melfalana em altas doses e posteriormente a terapia de manutenção (CONITEC, 2022).

Nos pacientes elegíveis ao transplante, a indução é realizada com esquemas combinados contendo bortezomibe, dexametasona e um agente imunomodulador. Entre os regimes amplamente utilizados destacam-se bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) e daratumumabe, bortezomibe, talidomida e dexametasona (Dara-VTd), associados a altas taxas de resposta (DIMPOULOS *et al*., 2021). No SUS, entretanto, a disponibilidade terapêutica é mais limitada, sendo comuns os esquemas bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd) ou bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCd) (CONITEC, 2022).

A terapia de manutenção tem como objetivo prolongar a duração da resposta. A lenalidomida é considerada padrão em protocolos internacionais por aumentar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global (DIMPOULOS *et*

al., 2021). No SUS, entretanto, a talidomida ainda é amplamente utilizada devido à disponibilidade no sistema público (CONITEC, 2022).

Pacientes não elegíveis ao transplante recebem tratamento baseado em combinações medicamentosas. Internacionalmente, os esquemas de primeira linha incluem daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (Dara-Rd), daratumumabe, bortezomibe, melfalana e prednisona (Dara-VMP) ou bortezomibe, lenalidomida e dexametasona (VRd) (DIMPOULOS *et al*., 2021). No SUS, entretanto, o regime mais utilizado permanece bortezomibe, talidomida e dexametasona (VTd), refletindo limitações de acesso às terapias mais recentes (CONITEC, 2022).

Terapias Alvo e Imunoterapias

O mieloma múltiplo deixou de ser considerado uma neoplasia invariavelmente fatal e passou a ser reconhecido como uma doença tratável e, em muitos casos, de evolução crônica. Essa mudança decorre principalmente do desenvolvimento de terapias-alvo e imunoterapias mais específicas. Avanços na compreensão da biologia da doença, incluindo a dependência das células do mieloma da via ubiquitina-proteassoma, o papel do microambiente medular imunossupressor e a expressão de antígenos como CD38 e BCMA, permitiram o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas (RAJKUMAR, 2020; MANASANCH & ORLOWSKI, 2017).

Entre essas estratégias destacam-se os inibidores de proteassoma, que exploram a intensa atividade secretória das células plasmáticas malignas. A inibição do proteassoma promove acúmulo de proteínas mal dobradas, desencadeando estresse do retículo endoplasmático e apoptose celular, além de reduzir a ativação do fator de transcrição NF-κB e a produção de citocinas pró-sobrevivência (MANASANCH & ORLOWSKI, 2017). O bortezomibe foi o primeiro fármaco da classe aprovado e demonstrou supe-rioridade em relação à dexametasona no estudo APEX em pacientes com doença recidivada (RAJKUMAR, 2020; RICHARDSON *et al*., 2003). Posteriormente, foram desenvolvidos o carfilzomibe, inibidor irreversível associado à melhora da sobrevida livre de progressão nos estudos ASPIRE e ENDEAVOR (STEWART *et al*., 2015; DIMOPOULOS *et al*., 2016), e o ixazomibe, primeiro inibidor de proteassoma oral, com benefício clínico demonstrado no es-tudo TOURMALINE-MM1 (MOREAU *et al*., 2016).

Os agentes imunomoduladores (IMiDs) constituem outro pilar do tratamento. Esses fármacos exercem efeitos antitumorais por ação direta nas células malignas, modulação do microambiente medular e amplificação da resposta imune (RAJKUMAR, 2020; KUMAR *et al*., 2017). Seu mecanismo central envolve a ligação à proteína cereblon (CRBN), promovendo degradação dos fatores IKZF1 e IKZF3 e redução da expressão de IRF4 e MYC, essenciais para a sobrevivência das células do mieloma (KRÖNKE *et al*., 2014; GANDHI *et al*., 2014). A talidomida foi o primeiro agente da classe a demonstrar eficácia clínica (SINGHAL *et al*., 1999; QUACH *et al*., 2010). Posteriormente, a lenalidomida apresentou maior potência e melhor tolerabilidade, sendo amplamente utilizada em indução e manutenção após transplante autólogo (ATTAL *et al*., 2012; MCCARTHY *et al*., 2012). A pomalidomida representa um IMiD de terceira geração eficaz em pacientes com doença recidivada ou refratária previamente expostos a lenalidomida e inibidores de proteassoma (SAN-MIGUEL *et al*., 2013; DIMOUPOULOS *et al*., 2016).

Os anticorpos monoclonais consolidaram-se como um dos principais avanços da imunoterapia no mieloma múltiplo. Esses agentes atuam contra antígenos expressos nas células plasmáticas malignas, especialmente CD38 e SLA-

MF7, induzindo citotoxicidade dependente de anticorpo, ativação do complemento e modulação do microambiente tumoral (RAJKUMAR, 2020; KUMAR *et al*., 2017; VAN DE DONK *et al*., 2016). O daratumumabe demonstrou benefício significativo em sobrevida livre de progressão quando combinado a esquemas padrão (DIMOUPOULOS *et al*., 2016; FACON *et al*., 2019). O isatuximabe reconhece epítopo distinto do CD38 e apresenta potente indução de apoptose direta (ATTAL *et al*., 2019), enquanto o elotuzumabe, direcionado ao SLAMF7, atua principalmente por meio da ativação de células NK (LONIAL *et al*., 2015).

Avanços recentes incluem terapias celulares e anticorpos biespecíficos direcionados ao BCMA. As terapias CAR-T anti-BCMA, como idecabtagene vicleucel (ide-cel) e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), demonstraram altas taxas de resposta em pacientes com mieloma recidivado ou refratário. No estudo KarMMa, o ide-cel apresentou taxa de resposta global de 73%, enquanto o cilta-cel alcançou 97% no estudo CARTITUDE-1 (PARIKH & LONIAL, 2023). Entre as principais toxicidades destacam-se a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade.

Outra abordagem emergente envolve anticorpos biespecíficos que redirecionam células T contra células do mieloma por meio da ligação simultânea ao CD3 e ao BCMA. Entre os principais agentes estão teclistamab e elranatamab, com taxas de resposta global superiores a 60% em pacientes fortemente pré-tratados, conforme demonstrado nos estudos MajesTEC-1 e MagnetisMM (ZHOU; WALDSCHMIDT; EINSELE, 2025). Esses agentes apresentam perfil de toxicidade semelhante, incluindo síndrome de liberação de citocinas geralmente de baixo grau, citopenias e maior risco de infecções associado à hipogamaglobulinemia.

Mieloma Múltiplo Recidivado e Resistência Terapêutica

O mieloma múltiplo permanece uma neoplasia hematológica incurável caracterizada por períodos de resposta terapêutica seguidos por recaídas progressivas, tornando o cenário de doença recidivada ou refratária frequente ao longo da evolução clínica. De acordo com os critérios do *International Myeloma Working Group*, considera-se mieloma múltiplo recidivado quando ocorre progressão da doença após resposta prévia ao tratamento, enquanto a doença refratária corresponde à ausência de resposta terapêutica ou à progressão durante o tratamento, ou ainda em curto intervalo após sua interrupção (BHATT; KLOOCK; COMENZO, 2023; AHMED & KILLEEN, 2023). Nesse contexto, destaca-se o conceito de mieloma múltiplo triplo-refratário (*triple-class refractory*), que se refere à resistência às três principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento contemporâneo da doença: inibidores de proteassoma, agentes imunomoduladores (IMiDs) e anticorpos monoclonais anti-CD38. Pacientes com resistência a essas três classes apresentam prognóstico desfavorável, com sobrevida global historicamente inferior a um ano em diversos estudos observacionais, podendo evoluir, em fases mais avançadas, para doença penta-refratária, caracterizada pela resistência a múltiplos agentes dentro dessas classes (COSTA *et al*., 2022; DANIS *et al*., 2025).

A ocorrência de recaídas está intimamente relacionada ao desenvolvimento de resistência terapêutica. Esse fenômeno resulta de mecanismos biológicos complexos que incluem alterações intrínsecas das células plasmocitárias malignas, interação com o microambiente da medula óssea e estratégias de escape do sistema imunológico (RAJKUMAR, 2020; COSTA; USMANI, 2024). A heterogeneidade genética do mieloma múltiplo favorece o surgimento de novas mutações ao longo da evolução da doen-

ça sob pressão seletiva das terapias, promovendo a expansão de subclones mais resistentes. Alterações em vias de sinalização celular, mecanismos de reparo do DNA e processos de apoptose podem reduzir a sensibilidade das células tumorais a diferentes classes de medicamentos, incluindo imunomoduladores e inibidores do proteassoma (RAJKUMAR, 2020; CHEN *et al*., 2024).

Além disso, o microambiente da medula óssea exerce papel relevante na proteção das células tumorais. Interações entre plasmócitos malignos, células estromais e componentes do sistema imune favorecem a liberação de citocinas, fatores de crescimento e moléculas de adesão que promovem a sobrevivência tumoral e dificultam a ação dos agentes terapêuticos. Esse ambiente também pode modular a resposta inflamatória e interferir na atividade de células efetoras do sistema imune (RAIMONDI *et al*., 2022; MDPI REVIEW GROUP, 2022). O escape imune constitui outro componente importante, caracterizado por disfunção de células T, redução da atividade de células NK e expansão de populações celulares imunossupressoras, como células T reguladoras e células mieloides supressoras, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar as células tumorais (HEMASPHERE CONSORTIUM, 2023; COSTA & USMANI, 2024).

Considerando a natureza recorrente da doença, o sequenciamento terapêutico tornou-se componente fundamental no manejo do mieloma múltiplo recidivado ou refratário. A escolha da estratégia terapêutica deve considerar as terapias previamente utilizadas, a profundidade e a duração das respostas anteriores, as características biológicas e citogenéticas da doença, as comorbidades do paciente e a disponibilidade de novas opções terapêuticas. Estratégias modernas priorizam a utilização sequencial ou combinada de diferentes classes de medicamentos, com o objetivo de prolongar a sensibilidade tumoral e otimizar o controle da doença ao longo do tempo (BHATT; KLOOCK; COMENZO, 2023). Nesse contexto, esquemas que associam imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais anti-CD38 tornaram-se amplamente utilizados em diferentes linhas terapêuticas. O anticorpo anti-CD38 daratumumabe ampliou de forma relevante as opções terapêuticas em pacientes com doença recaída ou refratária (ANVISA, 2025; BHATT; KLOOCK; COMENZO, 2023).

Mais recentemente, novas estratégias imunoterapêuticas têm apresentado resultados promissores em pacientes com doença altamente refratária. Anticorpos biespecíficos e terapias celulares com células CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA representam abordagens capazes de redirecionar a resposta imune contra as células do mieloma, ampliando o arsenal terapêutico disponível especialmente para pacientes previamente expostos a múltiplas linhas de tratamento (PARIKH & LONIAL, 2023; PIRÓN; MOREAU; TOUZEAU, 2026).

Apesar desses avanços, diversos desafios permanecem na prática clínica, incluindo a heterogeneidade biológica da doença, a emergência de clones tumorais resistentes, a toxicidade cumulativa associada às múltiplas linhas terapêuticas e limitações de acesso a terapias inovadoras. Dessa forma, o manejo de pacientes com doença triplo-refratária continua representando uma importante necessidade médica não atendida, sendo frequentemente recomendada a inclusão desses indivíduos em ensaios clínicos destinados à avaliação de novas estratégias terapêuticas (COSTA *et al*., 2022; CHEN *et al*., 2024).

Toxicidade e Manejo

Os avanços terapêuticos no tratamento do mieloma múltiplo (MM), incluindo inibidores do proteassoma, agentes imunomoduladores e anticorpos monoclonais, têm contribuído para

melhora significativa da sobrevida dos pacientes. Entretanto, esses regimes estão associados a toxicidades relevantes que exigem monitorização clínica e manejo adequado. Entre os efeitos adversos mais importantes destacam-se neuropatia periférica, eventos tromboembólicos, infecções e complicações ósseas. A neuropatia periférica é uma das toxicidades mais frequentes, especialmente associada ao uso de bortezomibe e talidomida, podendo ocorrer em até 30–40% dos pacientes e manifestar-se por parestesias, dor neuropática e perda sensorial distal. O reconhecimento precoce permite ajuste do tratamento, incluindo redução de dose ou modificação do esquema terapêutico, além do uso de agentes para controle da dor neuropática (LONG *et al*., 2025; AGUIAR *et al*., 2017; DONG *et al*., 2025; RICHARDSON *et al*., 2012).

Eventos tromboembólicos também representam complicação relevante, particularmente em pacientes tratados com imunomoduladores como talidomida ou lenalidomida associados a corticosteroides, sendo recomendada avaliação individual de risco e, quando indicado, profilaxia com aspirina ou anticoagulantes. As infecções constituem importante causa de morbidade e mortalidade, decorrentes da imunossupressão relacionada à doença e ao tratamento, sendo comuns infecções respiratórias e reativação do vírus varicela-zoster, o que justifica medidas como vacinação, profilaxia antiviral e vigilância clínica rigorosa. Complicações ósseas, presentes em grande parte dos pacientes, incluem lesões osteolíticas, dor óssea e fraturas patológicas, sendo manejadas com bifosfonatos ou denosumabe, analgesia e, em casos selecionados, radioterapia ou intervenção cirúrgica.

Além disso, o tratamento em pacientes idosos requer atenção especial, uma vez que a doença é mais frequente nessa população; nesses casos, a avaliação de fragilidade e comorbidades permite individualizar o tratamento e reduzir toxicidades por meio de ajustes de dose ou esquemas menos intensivos (LONCHARICH *et al*., 2023; GUEDES *et al*., 2023; LONG *et al*., 2025).

Desafios Atuais e Perspectivas Futuras

Nas últimas décadas, o manejo do mieloma múltiplo (MM) passou por mudanças substanciais, impulsionadas pelo desenvolvimento de novas classes terapêuticas e por avanços na compreensão da biologia da doença. A introdução de agentes imunomoduladores, inibidores do proteassoma, anticorpos monoclonais e, mais recentemente, terapias imunológicas avançadas contribuiu para melhorias significativas nas taxas de resposta e na sobrevida global dos pacientes (KUMAR *et al*., 2017; COSTA & USMANI, 2024).

Apesar desses avanços, importantes desafios persistem. O elevado custo das terapias modernas representa uma barreira relevante para muitos sistemas de saúde. Embora medicamentos inovadores, como anticorpos monoclonais, anticorpos biespecíficos e terapias celulares, já estejam amplamente incorporados em países de alta renda, sua disponibilização em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil, ocorre de forma mais gradual e depende frequentemente de avaliações de custo-efetividade e impacto orçamentário por órgãos reguladores (CONITEC, 2022; BHATT; KLOOCK; COMENZO, 2023). Essas limitações podem contribuir para desigualdades no acesso ao tratamento.

Outro aspecto relevante é a toxicidade cumulativa associada ao tratamento prolongado. Como o curso clínico do MM é caracterizado por períodos de resposta seguidos de recaídas, muitos pacientes necessitam de múltiplas linhas terapêuticas ao longo da evolução da doença. A exposição prolongada a diferentes agentes pode aumentar o risco de efeitos adversos, como neuropatia periférica, citopenias persistentes e

maior suscetibilidade a infecções (LAUBACH, 2026; CHEN *et al*., 2024). Nesse contexto, a escolha do tratamento deve considerar não apenas a eficácia, mas também o perfil de segurança e o impacto na qualidade de vida.

A definição do sequenciamento terapêutico ideal permanece um tema em evolução. Pacientes com mieloma recidivado ou refratário frequentemente recebem múltiplas linhas de tratamento, incluindo imunomoduladores, inibidores do proteassoma e anticorpos monoclonais (COSTA *et al*., 2022; DANIS *et al*., 2025).

Nesse cenário, terapias celulares direcionadas ao antígeno BCMA, como as estratégias CAR-T, têm demonstrado altas taxas de resposta em pacientes previamente expostos a múltiplas linhas terapêuticas (MUNSHI *et al*., 2021; PARIKH & LONIAL, 2023). Paralelamente, novas abordagens, incluindo plataformas de duplo CAR-T e o desenvolvimento de biomarcadores preditivos baseados em perfis citogenéticos e moleculares, vêm sendo exploradas para aprimorar a estratificação prognóstica e orientar estratégias terapêuticas mais individualizadas (TANG *et al*., 2024; GFCH, 2023; SPRINGER GROUP, 2025).

CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo exemplifica de forma paradigmática a transição de uma neoplasia hematológica de evolução rapidamente fatal para uma condição de curso prolongado, caracterizada por múltiplas linhas terapêuticas eficazes e controle sustentado da carga tumoral. A consolidação de esquemas combinados baseados em inibidores de proteassoma, agentes imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38 redefiniu o tratamento de primeira linha, elevando taxas de resposta completa e resposta mínima residual negativa, com impacto direto na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global.

O refinamento da estratificação prognóstica, incorporando alterações citogenéticas de alto risco e a avaliação padronizada de doença residual mínima, permitiu maior individualização terapêutica e melhor definição de intensidade e duração do tratamento. Em cenário de recaída, a introdução de terapias direcionadas ao BCMA, incluindo anticorpos biespecíficos e terapias celulares com células CAR-T, ampliou substancialmente as opções para doença tripla ou penta-refratária, alterando de maneira significativa o histórico natural da fase avançada.

Esse conjunto de avanços resultou em ganho prognóstico expressivo, particularmente em pacientes elegíveis a transplante autólogo e a esquemas quádruplos de indução. Entretanto, a cronificação da doença impõe desafios estruturais e biológicos relevantes, como resistência clonal progressiva, toxicidades cumulativas e necessidade de sequenciamento terapêutico racional. Paralelamente, o elevado custo e a complexidade tecnológica das terapias emergentes impõem barreiras de acesso, limitando a aplicabilidade universal das recomendações baseadas em evidência.

Diante desse cenário, a pesquisa clínica e translacional deve concentrar-se na otimização de sequências terapêuticas, na validação de estratégias guiadas por doença residual mínima e no desenvolvimento de abordagens potencialmente curativas. A relevância epidemiológica e o impacto assistencial do mieloma múltiplo exigem integração entre inovação, sustentabilidade e incorporação tecnológica baseada em custo-efetividade. O avanço definitivo da área consolida-se à medida que a sofisticação biológica e terapêutica se traduz em desfechos clínicos consistentes e reprodutíveis em diferentes realidades assistenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Dalinvi (daratumumabe): nova indicação. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa>. Acesso em: 20 mar. 2026.

AHMED, A. & KILLEEN, R. B. Relapsed and refractory multiple myeloma. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

BHATT, P.; KLOOCK, C.; COMENZO, R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: a review of available therapies and clinical scenarios encountered in myeloma relapse. Current Oncology, v. 30, n. 2, p. 2322–2347, 2023. DOI: 10.3390/curroncol30020179.

CHEN, Q. *et al*. Therapeutic progress in relapsed/refractory multiple myeloma. Annals of Hematology, v. 103, p. 1833–1841, 2024. DOI: 10.1007/s00277-024-05730-y.

COSTA, L. J. *et al*. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. British Journal of Haematology, v. 198, n. 2, p. 244–256, 2022. DOI: 10.1111/bjh.18185.

COSTA, L. J. & USMANI, S. Z. Biology and treatment of multiple myeloma. Blood Reviews, 2024. DOI: 10.1016/j.blre.2024.100123.

DIMOUPOULOS, M. A. *et al*. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 14, p. 1319–1331, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.

DIMOUPOULOS, M. A. *et al*. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Blood, v. 128, n. 4, p. 497–503, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872.

DONG, M. *et al*. Determining the factors affecting bortezomib's adverse events in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. Hematology, v. 30, n. 1, 2025. DOI: 10.1080/16078454.2025.2548069.

KUMAR, S. *et al*. Multiple myeloma. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023.

LAUBACH, J. P. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018.

LAUBACH, J. P. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.

LONG, B. *et al*. Multiple myeloma and its complications. American Journal of Emergency Medicine, v. 88, p. 172-179, 2025. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.11.073.

PIRÓN, B.; MOREAU, P.; TOUZEAU, C. Teclistamab for relapsed or refractory multiple myeloma. Biologics: Targets and Therapy, v. 20, p. 1–15, 2026. DOI: 10.2147/BTT.S539066.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: Pathobiology. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2019.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 8

Edição XVIII

MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA

BEATRIZ BENEVENTE CORRÊA[1]
MARIA EDUARDA NADUR VARGINHA[1]
MARIANNE ALVES RODRIGUES[1]
GEOVANA FERRAZ BIZARRIA[1]
ISABELLA FERNANDES CARVALHO[1]
GUILHERME ROMÃO MORAIS MARTINS[1]
MARIANA GONÇALVES LEFEBVRE[1]
LUCCA DE ALMEIDA SABATINI[1]
LUCAS FERREIRA DE CARVALHO[1]
RAFAELA ANDRADE MACHADO BATISTA[1]
BERNARDO ALVES DA SILVA[2]
EVELISE ALINE SOARES[3]

[1]Discente - Medicina da Universidade Federal de Alfenas.
[2]Discente - Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano e Farmácia da Universidade Federal de Alfenas.
[3]Diretora - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alfenas.

Palavras-Chave: *Câncer; Medicina Translacional; Medicina de Precisão.*

DOI 10.59290/6209051010

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A oncologia de precisão tem emergido como uma abordagem inovadora no tratamento do câncer, baseada na caracterização molecular detalhada dos tumores e na identificação de biomarcadores capazes de orientar decisões terapêuticas individualizadas. Diferentemente das estratégias tradicionais, que se baseiam predominantemente no local de origem do tumor e em características histopatológicas, a medicina de precisão considera as particularidades genéticas e moleculares de cada neoplasia. O avanço de tecnologias como o sequenciamento de nova geração, a análise de biomarcadores tumorais e o desenvolvimento de terapias-alvo tem possibilitado a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes e específicas para determinados subgrupos de pacientes, contribuindo para melhorar os desfechos clínicos e reduzir efeitos adversos associados a tratamentos não direcionados (QIAO *et al*., 2025).

Nesse contexto, os avanços recentes em tecnologias de análise molecular têm ampliado significativamente a capacidade de caracterização dos tumores e impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas na oncologia de precisão. A integração de dados provenientes de diferentes plataformas, como genômica, transcriptômica e proteômica, tem permitido identificar alterações moleculares relevantes que podem atuar como alvos terapêuticos ou biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento. Além disso, a incorporação dessas ferramentas na prática clínica tem favorecido a implementação de estratégias terapêuticas personalizadas, contribuindo para a seleção mais adequada de tratamentos e para o aprimoramento das abordagens de manejo do câncer (REPETTO *et al*., 2024).

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender os avanços científicos e tecnológicos que têm impulsionado o desenvolvimento da oncologia de precisão e sua aplicação na prática clínica. Assim, este capítulo discute aspectos centrais dessa abordagem no câncer, incluindo as bases moleculares da doença, o papel do sequenciamento genômico e dos biomarcadores tumorais, além de novas ferramentas de diagnóstico e monitoramento, como a biópsia líquida. Também são abordadas estratégias emergentes, como a integração de dados multiômicos, o uso de inteligência artificial, radiômica e radiogenômica, bem como o papel do microambiente tumoral, da imunoterapia personalizada, dos molecular tumor boards e os desafios para a implementação da oncologia de precisão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de março de 2026, com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas relacionadas à oncologia de precisão e às principais abordagens tecnológicas e conceituais associadas a essa área. As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, *ScienceDirect* e SciELO, amplamente reconhecidas pela relevância e abrangência de publicações na área biomédica.

Foram utilizados descritores em inglês relacionados ao tema, combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR), incluindo: "*precision oncology", "molecular basis of cancer", "genomic sequencing", "tumor biomarkers", "liquid biopsy", "multi-omics", "artificial intelligence", "machine learning", "radiomics", "radiogenomics", "tumor microenvironment", "immunotherapy", "molecular tumor boards" e "precision medicine in cancer*". Esses termos foram empregados de forma isolada ou combinada, a fim de ampliar a sensibilidade das buscas e identificar estudos rele-

vantes para os diferentes aspectos abordados na revisão.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos em inglês e português, disponíveis na íntegra, publicados preferencialmente entre 2016 e 2026, que abordassem aspectos da medicina de precisão em oncologia, como fundamentos moleculares do câncer, tecnologias de caracterização tumoral, estratégias terapêuticas personalizadas e desafios para sua aplicação clínica. Também foram incluídos estudos clássicos considerados relevantes para a fundamentação teórica. Foram considerados artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos conceituais. Foram excluídos artigos duplicados, publicações disponíveis apenas em resumo ou que não abordavam diretamente o tema. Após a seleção, os estudos elegíveis foram submetidos à leitura completa e análise crítica, sendo as informações organizadas em dez eixos temáticos que estruturam a discussão do capítulo.

Esses eixos incluem: bases moleculares do câncer; sequenciamento genômico e biomarcadores tumorais; monitoramento molecular por meio de biópsia líquida; integração de abordagens multi-ômicas na caracterização tumoral; aplicações da inteligência artificial e do big data na análise de dados oncológicos; radiômica e radiogenômica na avaliação da heterogeneidade tumoral; imunoterapia personalizada; papel do microambiente tumoral no desenvolvimento e na resposta ao tratamento; *molecular tumor boards* e a tomada de decisão clínica multidisciplinar; e, por fim, os desafios da oncologia de precisão, incluindo custos das tecnologias genômicas, interpretação de variantes genéticas, acesso desigual a terapias-alvo, heterogeneidade tumoral e dificuldades na integração de dados moleculares na prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca realizada nas bases PubMed, *ScienceDirect* e SciELO resultou inicialmente na identificação de 4.533 publicações relacionadas aos descritores utilizados. Após a leitura dos títulos e resumos e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, foram selecionados 28 artigos considerados mais relevantes para a abordagem dos temas propostos neste capítulo. Esses estudos foram submetidos à leitura completa e análise crítica, sendo utilizados para fundamentar a discussão sobre os principais avanços, aplicações e desafios da oncologia de precisão.

Bases moleculares do câncer e fundamentos da oncologia de precisão

Atualmente, a compreensão do câncer não se limita à classificação histopatológica, mas abrange a complexa heterogeneidade da doença (ZHOU *et al*., 2024). Enquanto as abordagens tradicionais focam quase exclusivamente na origem anatômica e na morfologia celular, a oncologia moderna encara o câncer como um emaranhado de alterações genéticas e epigenéticas características de cada indivíduo, mesmo quando apresentam o mesmo tipo de tumor (ALVAREZ *et al*., 2000). Assim, cada paciente manifesta um perfil molecular único, resultante de uma combinação específica de alterações que determinam o comportamento biológico do tumor e sua resposta a agentes farmacológicos (BRLEK *et al*., 2025). Essas particularidades tumorais, fundamentam a necessidade de uma oncologia de precisão, cujo objetivo é a personalização das intervenções terapêuticas por meio da identificação dos diferentes perfis moleculares presentes em cada paciente (ZHOU *et al*., 2024).

A base biológica dessa individualidade tumoral é proveniente de mudanças críticas em genes que regulam o ciclo celular e a homeostase tecidual A ativação de oncogenes e a inati-

vação de genes supressores de tumor ocorrem de maneira distinta em cada linhagem celular maligna, gerando perfis de sinalização intracelular específicos ao hospedeiro e ao microambiente tumoral (ALVAREZ *et al*., 2000). Além disso, a instabilidade genômica das células cancerosas promove a coexistência de múltiplas subpopulações clonais dentro de uma única massa tumoral, o que amplia a complexidade do perfil molecular e exige diagnósticos que capturem essa diversidade para evitar a seleção de clones resistentes (ZHOU *et al*., 2024).

Nesse sentido, a detecção desses perfis moleculares específicos é realizada por meio de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), que permitem a análise simultânea de múltiplos alvos genômicos. Além disso, o sequenciamento de exoma completo (WES) e a análise do transcriptoma (RNA-Seq) possibilitam a identificação de variantes de nucleotídeo único, alterações no número de cópias e fusões gênicas que constituem a assinatura molecular do tumor. A presença de biomarcadores específicos, como mutações nos genes EGFR, BRAF ou KRAS, a carga mutacional do tumor (TMB) e a instabilidade de microssatélites (MSI), são capazes de fornecer os dados necessários para estratificação dos pacientes e seleção de terápias-alvo ou imunoterapias com maior probabilidade de benefício clínico (BRLEK *et al*., 2025).

Além da genética estrutural, a abordagem multiômica revelou que a interação entre o genoma, o proteoma e o metaboloma cria um ecossistema tumoral altamente individualizado. Tal visão permite um esclarecimento dos mecanismos de resistência que o tumor é potencialmente capaz de desenvolver, auxiliando na definição da terapia personalizada. A instabilidade genômica inerente às células cancerosas contribui para uma evolução contínua desse perfil, tornando a caracterização molecular um processo dinâmico e essencial para o monitoramento da progressão da doença (BRLEK *et al*., 2025; ZHOU *et al*., 2024).

Essa análise multidimensional justifica o tratamento personalizado ao demonstrar que a regulação biológica do câncer ocorre em múltiplas camadas, e que a intervenção direcionada a um único fator pode ser insuficiente se o perfil molecular global do tumor não for considerado (ZHOU *et al.,* 2024). Portanto, a oncologia de precisão utiliza a especificidade do perfil molecular como o parâmetro determinante para a tomada de decisão clínica, visando a otimizar a eficiência da terapia e reduzir da toxicidade sistêmica por meio de intervenções biológicamente direcionadas (ALVAREZ *et al*., 2000).

Sequenciamento genômico e biomarcadores tumorais na medicina personalizada

No contexto da oncologia de precisão, o sequenciamento genômico e a identificação de biomarcadores tumorais passaram a desempenhar um papel central na medicina personalizada, permitindo investigar com maior profundidade as alterações moleculares presentes nas células neoplásicas. A partir dessas análises, tornou-se possível identificar mutações e outras alterações genéticas associadas ao desenvolvimento e à progressão do câncer, além de fornecer informações relevantes para a escolha de estratégias terapêuticas mais direcionadas (KARLOVICH & WILLIAMS, 2019).

O sequenciamento genômico consiste na análise detalhada do material genético das células tumorais com o objetivo de identificar alterações estruturais ou funcionais no DNA. Entre as tecnologias utilizadas para esse tipo de investigação destaca-se o sequenciamento de nova geração (*Next-Generation Sequencing* – NGS), que permite a análise simultânea de múltiplas regiões do genoma. Essa tecnologia ampliou de forma significativa a capacidade de detecção de alterações moleculares associadas ao câncer,

possibilitando a avaliação de diversos genes relacionados à oncogênese em uma única análise laboratorial (KARLOVICH & WILLIAMS, 2019).

Atualmente, mais de 250 laboratórios realizam testes clínicos baseados em NGS, e alguns painéis genéticos utilizados nesses exames são capazes de analisar até 359 ou 468 genes associados ao desenvolvimento tumoral. Esses testes permitem identificar diferentes classes de alterações moleculares relevantes para a biologia tumoral, incluindo variantes de nucleotídeo único, inserções e deleções (Indels), variações no número de cópias gênicas e rearranjos estruturais, como fusões gênicas. A identificação dessas alterações contribui para compreender os mecanismos moleculares que impulsionam o crescimento tumoral e possibilita a identificação de possíveis alvos terapêuticos para intervenção clínica (BAXEVANIS, 2023).

Esses testes utilizam principalmente duas estratégias de enriquecimento de regiões específicas do DNA tumoral: a amplificação por PCR, que utiliza primers específicos para amplificar regiões genômicas de interesse, e a captura por hibridização, que emprega sondas capazes de capturar fragmentos de DNA correspondentes a regiões previamente selecionadas. Enquanto os métodos baseados em amplificação apresentam vantagens como menor necessidade de material genético e maior rapidez na análise, os métodos baseados em captura híbrida tendem a proporcionar maior uniformidade e complexidade nas bibliotecas genômicas analisadas (KARLOVICH & WILLIAMS, 2019).

Com a incorporação dessas ferramentas na prática clínica, os testes genômicos passaram a ser utilizados de forma crescente na caracterização molecular de diferentes tumores. Diversos painéis genéticos permitem identificar mutaçõ-es pontuais, inserções e deleções, alterações no número de cópias gênicas e rearranjos estruturais, como fusões gênicas. Além dos painéis direcionados, também existem abordagens mais amplas, como o sequenciamento do exoma completo (*Whole Exome Sequencing*), que possibilita a análise de todas as regiões codificadoras do genoma humano e contribui para a identificação de alterações moleculares relevantes para a progressão tumoral (BAXEVANIS, 2023).

Com o avanço dessas tecnologias de sequenciamento, os biomarcadores tumorais tornaram-se importantes ferramentas para a interpretação clínica dessas alterações moleculares. De maneira geral, biomarcadores podem ser definidos como características biológicas mensuráveis capazes de indicar processos patológicos ou prever respostas a determinadas intervenções terapêuticas. Diversos biomarcadores têm sido investigados em diferentes tipos de câncer. No câncer de próstata, por exemplo, níveis elevados do *Growth Differentiation Factor-15* foram associados a maior agressividade tumoral e maior potencial metastático, especialmente em tumores com escores de Gleason mais elevados. Outro marcador frequentemente estudado é a perda da expressão do gene PTEN, um importante gene supressor tumoral cuja alteração tem sido relacionada à progressão da doença e a piores desfechos clínicos (BAXEVANIS, 2023).

Além dos biomarcadores genéticos, marcadores relacionados à resposta imunológica tumoral também têm sido amplamente investigados. Entre eles destacam-se a expressão de PD-L1, a presença de instabilidade de microssatélites e a associação com sequências do vírus Epstein-Barr, características que podem estar relacionadas a melhores respostas a terapias baseadas em inibidores de checkpoint imunológico. A análise dessas características permite identificar pacientes com maior probabilidade de responder à imunoterapia e orientar estraté-gias terapêuticas mais direcionadas (KARLOVICH & WILLIAMS, 2019).

Com isso, o sequenciamento genômico e a identificação de biomarcadores tumorais tornam-se ferramentas centrais para a medicina personalizada em oncologia. Ao permitir a caracterização detalhada das alterações moléculares presentes nos tumores, essas tecnologias possibilitam orientar a escolha terapêutica de forma mais precisa, contribuindo para estratégias de tratamento cada vez mais individualizadas e potencialmente mais eficazes para cada paciente (BAXEVANIS, 2023).

Biópsia líquida e estratégias de monitoramento molecular do câncer

A biópsia líquida tem emergido como uma abordagem promissora na oncologia de precisão, permitindo a detecção e o monitoramento do câncer por meio da análise de biomarcadores tumorais presentes em fluidos biológicos. Diferentemente da biópsia tecidual tradicional, essa técnica possibilita a obtenção de informações moleculares a partir de amostras como sangue, urina ou outros fluidos corporais, oferecendo vantagens como menor invasividade e possibilidade de amostragem repetida, o que permite acompanhar a evolução tumoral e superar limitações relacionadas à heterogeneidade do câncer (WANG *et al*., 2024).

A rápida evolução das tecnologias associadas à biópsia líquida ampliou significativamente seu potencial clínico, sobretudo na detecção precoce e no monitoramento do câncer. Essa estratégia baseia-se na identificação de diferentes tipos de biomarcadores derivados do tumor que circulam no organismo, como DNA tumoral circulante (ctDNA), células tumorais circulantes (CTCs) e vesículas extracelulares. Tais componentes fornecem informações importantes sobre a biologia tumoral e podem ser utilizados tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento terapêutico. Entre esses biomarcadores, mutações específicas presentes no ctDNA podem atuar como marcadores moleculares capazes de distinguir pacientes com câncer de indivíduos saudáveis, enquanto as CTCs representam células malignas que se desprendem do tumor primário ou de metástases e podem disseminar-se pela circulação sanguínea (QURESHI *et al*., 2025).

Além desses biomarcadores genômicos e celulares, estudos recentes têm destacado o papel dos biomarcadores metabólicos na biópsia líquida. Isso porque, o câncer provoca profundas alterações no metabolismo celular, resultando na produção e liberação de metabólitos específicos que podem ser detectados em diversos fluidos biológicos. Nesse sentido, as alterações metabólicas refletem adaptações das células tumorais para sustentar seu crescimento e sobrevivência no microambiente tumoral. Assim, a análise desses materiais permite identificar padrões metabólicos associados à presença e à progressão do câncer, contribuindo para a descoberta de novos biomarcadores capazes de auxiliar no diagnóstico, na classificação tumoral e na previsão do prognóstico dos pacientes (WANG *et al*., 2024).

Do ponto de vista tecnológico, a identificação desses biomarcadores depende do uso de métodos analíticos avançados, como espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear, que possibilitam a detecção e quantificação de metabólitos em diferentes tipos de amostras biológicas. Combinadas a ferramentas bioinformáticas e modelos estatísticos, essas abordagens contribuem para a construção de painéis de biomarcadores capazes de melhorar a precisão diagnóstica e apoiar decisões terapêuticas mais individualizadas (WANG *et al*., 2024).

Apesar do grande potencial da biópsia líquida e da metabólica aplicada à oncologia, ainda existem desafios para sua ampla implementação clínica. Muitos estudos disponíveis apresentam amostras relativamente pequenas ou são conduzidos em centros isolados, o que limita a generalização dos resultados. Dessa forma, a

validação desses biomarcadores em estudos multicêntricos e ensaios clínicos é fundamental para garantir sua aplicabilidade clínica. Ainda assim, as perspectivas futuras indicam que a biópsia líquida tem potencial para transformar o diagnóstico, o monitoramento e o tratamento do câncer, contribuindo para estratégias cada vez mais personalizadas na medicina oncológica.

Integração de abordagens multi-ômicas na caracterização tumoral

A compreensão contemporânea do câncer reconhece que o comportamento tumoral resulta da interação complexa entre múltiplas camadas de regulação biológica. Nesse contexto, diferentes abordagens "ômicas" passaram a ser utilizadas para investigar os mecanismos moleculares envolvidos na oncogênese. A genômica foi uma das primeiras estratégias amplamente incorporadas à investigação do câncer, permitindo a identificação de mutações somáticas, amplificações gênicas e rearranjos cromossômicos associados ao desenvolvimento e à progressão tumoral. Contudo, apesar de sua relevância para a identificação de eventos iniciais da carcinogênese, as alterações genéticas isoladamente não são suficientes para explicar a heterogeneidade fenotípica observada entre tumores ou mesmo entre diferentes populações celulares dentro de um mesmo tumor. Essa limitação evidenciou a necessidade de ampliar o escopo das investigações moleculares para além da dimensão puramente genômica, incorporando novas camadas de análise capazes de capturar a complexidade da biologia tumoral (RAUFASTE-CAZAVIEILLE, 2022).

Nesse contexto, a abordagem transcriptômica emergiu como uma ferramenta essencial para compreender como as alterações genéticas são traduzidas em mudanças funcionais na célula tumoral. Por meio da análise dos padrões de expressão gênica, torna-se possível identificar redes regulatórias, vias de sinalização celular ativadas e programas transcricionais associados à proliferação, diferenciação e adaptação tumoral. Além disso, perfis transcriptômicos têm sido amplamente utilizados na estratificação molecular de diferentes neoplasias, permitindo a identificação de subtipos tumorais com características biológicas e prognósticas distintas. Essa abordagem contribui significativamente para explicar variações no comportamento clínico entre tumores histologicamente semelhantes, além de auxiliar na identificação de assinaturas moleculares associadas à resposta terapêutica (HUANG *et al*., 2021).

Paralelamente, a via epigenômica acrescenta uma dimensão adicional à compreensão da biologia tumoral ao investigar modificações regulatórias que não alteram diretamente a sequência do DNA, como metilação do DNA, modificações de histonas e remodelamento da cromatina. Esses mecanismos desempenham papel fundamental no controle da expressão gênica e podem influenciar processos centrais da tumorigênese, incluindo proliferação celular, evasão de apoptose, invasão e adaptação ao microambiente tumoral. Alterações epigenéticas também apresentam caráter dinâmico e podem ocorrer em resposta a estímulos ambientais ou pressões seletivas impostas por terapias antineoplásicas, contribuindo para a plasticidade tumoral e para o surgimento de fenótipos resistentes ao tratamento (ZHAO *et al*., 2024).

Diante desse cenário, a integração de diferentes camadas de informação molecular constitui a base das abordagens multi-ômicas aplicadas à medicina de precisão em oncologia. A análise integrada desses dados possibilita uma compreensão mais abrangente dos circuitos moleculares que sustentam o crescimento tumoral e sua evolução ao longo do tempo. Além disso, a combinação dessas abordagens tem potencial para aprimorar a identificação de biomarcadores diagnósticos, prognósticos e predi-

tivos de resposta terapêutica, bem como para monitorar de forma mais precisa a dinâmica da doença durante o tratamento. Dessa forma, a integração multi-ômica representa uma estratégia promissora para aprofundar o conhecimento sobre a biologia tumoral e orientar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas cada vez mais individualizadas (LI *et al*., 2024).

Aplicações da inteligência artificial e do *big data* na oncologia de precisão

Atualmente, observa-se no campo da oncologia um movimento de mudança no modelo de tratamento, com a dualidade do modelo tradicional padronizado e da transição para um manejo terapêutico mais individualizado (oncologia de precisão). Essa mudança tem como objetivo identificar melhor as diferenças interindividuais, fornecer uma melhor compreensão dos fenótipos da doença e guiar planos de tratamento personalizados. Para viabilizar esse novo campo com maior enfoque na individualidade do paciente, surgiu a necessidade de se realizar análises cada vez mais profundas e detalhadas, uma transformação médica impulsionada diretamente pela implementação das análises multiômicas. Essa modalidade de estudo contempla diferentes áreas que mapeiam a biologia do paciente de forma integral, englobando categorias de dados das diferentes abordagens ômicas (YU & SNYDER, 2016).

A ampliação exponencial das informações coletadas de cada paciente possibilitou a constituição de bancos de dados amplos e complexos, que formam o chamado Big Data oncológico. No entanto, diante dessa extensa rede de dados que mapeiam minuciosamente o perfil do paciente, surge uma barreira significativa: a dificuldade de interpretação e cruzamento dessas informações por parte dos médicos. Esse cenário representa a principal motivação para a implementação da inteligência artificial, a qual possibilitou a análise de grandes bancos de dados e a descoberta de padrões até então imperceptíveis ao olhar humano. Esses avanços foram resultado da implementação de algoritmos como o *Machine Learning* (Aprendizado de Máquina) e o *Deep Learning* (Aprendizado Profundo). Esses métodos de análise permitiram a conversão de dados brutos de imagens médicas (radiômica) em características quantitativas e extraíveis, capazes de embasar os resultados clínicos de forma muito mais direcionada (WEI *et al*., 2023).

Entretanto, mesmo diante da extensa gama de benefícios decorrentes da incorporação da inteligência artificial na prática clínica oncológica, observa-se um grande obstáculo metodológico. Esse desafio é descrito na literatura pelo termo *High Dimension, Low Sample Size* (Alta Dimensionalidade, Baixo Tamanho de Amostra). Conforme destacam os autores, a integração direta dessas características multiômicas leva ao problema da "maldição da dimensionalidade", um cenário no qual o número de variáveis coletadas é muito superior ao número de pacientes na amostra de dados, fato que ocasiona o sobreajuste (*overfitting*) dos modelos de inteligência artificial (WEI *et al*., 2023).

Entretanto, o mundo tecnológico encontra-se em um movimento de intensa e rápida transformação. Nesse cenário, foram criadas soluções computacionais para resolver a problemática da "maldição da dimensionalidade", com destaque para os avanços no campo das redes neurais profundas (*Deep Learning*). Os autores apresentam que a utilização das redes neurais profundas tem se provado uma solução eficaz para extrair características e evitar o sobreajuste ao lidar com a alta dimensionalidade e o baixo tamanho das amostras (LIU *et al*., 2017).

As redes neurais superam esses desafios, típicos de extensos bancos de dados, por meio de abordagens de aprendizado direto e extração de características. Isso possibilita uma maior autonomia da máquina, criando representações

matemáticas diretamente a partir de dados brutos de alta dimensionalidade. Na prática, essas técnicas contribuem para reduzir erros estatísticos e auxiliar na interpretação de dados complexos, apoiando decisões clínicas mais precisas no manejo do paciente oncológico (LIU *et al.,* 2017).

Em decorrência da rápida expansão e das novas utilidades da inteligência artificial no campo oncológico, tornou-se necessária a criação de diretrizes para estabelecer normas sobre o uso desses softwares como mecanismos de auxílio na prática médica. De acordo com os autores, várias diretrizes foram publicadas com o intuito de avaliar rigorosamente os modelos de IA e de aprendizado de máquina. Esses documentos possuem o objetivo fundamental de promover uma comunicação científica clara, transparente e reprodutível sobre a aplicação da inteligência artificial, especialmente na análise de imagens médicas (WEI *et al*., 2023).

Radiômica e radiogenômica na análise da heterogeneidade tumoral

A radiômica é um método de extração e quantificação de milhares de informações de exames de imagem; é feita por algoritmos que identificam padrões não perceptíveis pelo olho humano e fornece estatísticas sobre eles. A partir de, por exemplo, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons, reúne dados sobre forma, tamanho, volume e textura dos tumores, permitindo a criação de modelos preditivos. (GILLIES & KINAHAN & HRICAK, 2016).

A radiogenômica é a união dessas informações quantificadas das imagem, ou seja, da Radiômica, com a genômica, que é o rastreio molecular da origem e da evolução de um câncer, e com a epidemiologia, relacionando, portanto, o fenótipo e o genótipo de um câncer com dados clínicos, por meio de uma inteligência artificial programada. Desse modo, ela pode permitir a previsão de prognóstico, a estratificação de risco e a seleção de um tratamento adequado, que são bases da medicina de precisão em oncologia (HE *et al.,* 2024).

Atualmente, a radiogenômica apresenta diversas aplicações que contribuem para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais precisas e personalizadas na oncologia. Estudos demonstram que essa técnica pode ser utilizada para prever risco de recorrência, progressão tumoral, probabilidade de metástases e sobrevida em diferentes tipos de câncer. Além disso, por meio da aplicação de algoritmos de *machine learning*, têm sido desenvolvidos modelos capazes de prever resposta terapêutica e características moleculares dos tumores a partir da análise de fenótipos de imagem (LI & ZHOU, 2022).

A radiogenômica é dependente da epidemiologia dos diversos tipos de câncer e da radiômica, que, por sua vez, depende de uma grande coletânea de dados obtidos de muitos exames de imagem. Desse modo, a grande variedade das fontes que alimentam essas possíveis ferramentas clínicas e dos protocolos que as compõem são um empecilho ao desenvolvimento de uma ferramenta ainda mais precisa. Além disso, a necessidade de grandes bases de dados multicêntricas e da integração com um algoritmo de inteligência artificial podem levar, se mal estabelecidas, à geração de informações falsas ou incompletas e à tomada de decisões clínicas equivocadas. Portanto, outros estudos e protocolos serão necessários para que a radiômica e a Radiogenômica se tornem ferramentas mais confiáveis e difundidas.

Imunoterapia personalizada no contexto da oncologia de precisão

A imunoterapia transformou o tratamento do câncer ao estimular o sistema imunológico a reconhecer e eliminar células tumorais, utilizando estratégias como inibidores de *checkpo-*

ints imunológicos, terapias celulares e anticorpos monoclonais para diferentes neoplasias. Contudo, apenas parte dos pacientes apresenta benefício significativo, o que evidencia a necessidade de estratégias de medicina de precisão capazes de identificar aqueles com maior probabilidade de resposta ao tratamento (MCKEAN *et al*., 2020; PUNTAMBEKAR *et al.,* 2025).

Nesse contexto, os biomarcadores preditivos desempenham papel central na personalização da imunoterapia. Um dos mais estudados é a expressão de PD-L1, proteína presente em células tumorais e do sistema imune que, ao interagir com o receptor PD-1 em linfócitos T, inibe a resposta imunológica antitumoral. Fármacos como pembrolizumabe e nivolumabe bloqueiam essa interação e restauram a atividade dos linfócitos T. Embora a expressão de PD-L1 seja utilizada como biomarcador em alguns tumores, especialmente no câncer de pulmão de células não pequenas, sua capacidade preditiva é limitada pela heterogeneidade tumoral e pela variabilidade dos métodos diagnósticos (MCKEAN *et al*., 2020; PUNTAMBEKAR *et al*., 2025).

Outro biomarcador relevante é a carga mutacional tumoral (*Tumor Mutational Burden* - TMB), que corresponde ao número de mutações somáticas presentes no genoma tumoral. Tumores com maior carga mutacional tendem a produzir mais neoantígenos, aumentando a probabilidade de reconhecimento pelo sistema imune e de resposta à imunoterapia (MCKEAN *et al*., 2020).

A instabilidade de microssatélites (MSI) e a deficiência no sistema de reparo de DNA por *mismatch* (dMMR) também se destacam como marcadores importantes. Tumores com MSI-alto apresentam maior número de mutações e maior imunogenicidade, o que levou à aprovação do uso de pembrolizumabe para tumores sólidos MSI-alto independentemente do sítio primário, representando um avanço na medicina de precisão. Apesar desses avanços, nenhum biomarcador isolado apresenta precisão suficiente para predizer a resposta terapêutica em todos os pacientes. Por isso, abordagens integradas, como estratégias multiômicas que combinam dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos, têm sido propostas para melhorar a seleção de pacientes e ampliar a eficácia da imunoterapia (PUNTAMBEKAR *et al*., 2025).

Microambiente tumoral e novas estratégias terapêuticas direcionadas

As neoplasias são massas isoladas de células malignas altamente complexas e em contínua evolução, estas compõem o microambiente tumoral (TME) que inclui células e componentes não transformados, como matriz extracelular, vasos sanguíneos e linfáticos. O microambiente mantém uma constante comunicação intercelular mediada por citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, enquanto os exossomos atuam centralmente permitindo a transferência de lipídios, proteínas e RNAs entre as células, promovendo uma transição maligna para células saudáveis vizinhas (BALKWILL; CAPASSO & HAGEMANN, 2012).

A medida que o tumor cresce alterações metabólicas são impostas ao ambiente, fenômeno conhecido Efeito Warburg, podendo resultar em hipóxia e acidose intersticial, condições que favorecem o desenvolvimento de células mais agressivas e criam barreiras químicas capazes de inativar fármacos e suprimir as respostas imunes locais (ROMA-RODRIGUES *et al*., 2019).

As alterações promovidas por células cancerígenas induzem a remodelação do microambiente por meio de uma vasta rede de suporte como os fibroblastos associados ao câncer que realizam síntese de colágeno e aumentam a rigidez da matriz, propiciando a elevação da pressão hidrostática que impede a difusão eficiente

de quimioterápicos. Além disso, a secreção de fatores de transcrição recrutam macrófagos para o local, onde sofrem transição de um fenótipo citotóxico para um estado imunossupressor, promovendo a angiogênese e a invasão tecidual (HINSHAW & SHEVDE, 2019).

Na medicina de precisão, o direcionamento do TME surge como uma estratégia fundamental para superar a resistência convencional. Dessa forma, intervenções são realizadas junto aos tratamentos convencionais buscando normalização vascular, oxigenação e potencialização do efeito terapêutico de medicamentos. Também são realizadas estratégias de nanomedicina e lipossomas para aumento da permeabilidade do estroma tumoral permitindo a entrega efetiva do fármaco e a inibição de pontos de controle imunológico. Atualmente, terapias que bloqueiam o eixo de sinalização CSF-1R para reduzir a infiltração de macrófagos ou que utilizam vacinas de células dendríticas, também têm ganhado destaque crescente na oncologia clínica, posicionando-se como uma resposta necessária (ROMA-RODRIGUES *et al*., 2019).

Tais abordagens buscam maximizar a capacidade de indução de morte celular imunogênica para liberação de antígenos e estímulo do sistema imune contra o tumor. Assim, ao integrar dados moleculares e estruturais, a medicina de precisão, é capaz de antecipar os mecanismos tumorais e oferecer estratégias mais precisas, individualizadas e menos tóxicas para o paciente.

Molecular Tumor Boards e a tomada de decisão clínica multidisciplinar

O avanço do sequenciamento de nova geração e da caracterização molecular dos tumores tem transformado a prática oncológica. Nesse contexto, a oncologia de precisão emergiu como um paradigma que busca direcionar terapias com base nas características moleculares específicas de cada tumor. Entretanto, a interpretação clínica do grande volume de dados genômicos gerados representa um desafio relevante para os profissionais de saúde, tornando necessária a adoção de estruturas multidisciplinares para apoiar a tomada de decisão clínica. Os *Molecular Tumor Boards* (MTBs) surgem, portanto, como um elemento central nesse processo, reunindo oncologistas, patologistas, geneticistas, bioinformatas e outros especialistas para interpretar dados moleculares e traduzi-los em estratégias terapêuticas personalizadas (TAMBOREIRO *et al*., 2022).

Os MTBs desempenham um papel fundamental na integração de dados clínicos e genômicos, permitindo a avaliação sistemática de alterações moleculares potencialmente acionáveis e a sua associação com terapias alvo, ensaios clínicos ou estratégias terapêuticas experimentais. Sistemas digitais e plataformas de suporte à decisão clínica têm sido desenvolvidos para automatizar a interpretação de variantes genômicas e facilitar a geração de relatórios clínicos estruturados. Esses sistemas contribuem para reduzir processos manuais complexos e melhorar a consistência das recomendações terapêuticas entre diferentes centros oncológicos (TAMBOREIRO *et al*., 2022).

Além disso, estudos recentes demonstram que a atuação dos MTBs pode ampliar as oportunidades terapêuticas para pacientes com tumores avançados, especialmente na identificação precoce de alterações moleculares potencialmente tratáveis. Em uma coorte de pacientes com tumores sólidos avançados avaliados por um MTB institucional, aproximadamente 88% apresentaram ao menos uma alteração molecular detectável, sendo uma proporção significativa classificada como níveis intermediários de evidência clínica segundo a escala ESCAT. Embora as alterações ESCAT nível I apresentem maior evidência para terapias alvo aprovadas, evidências crescentes sugerem que alterações classificadas como ESCAT II e III também

podem representar oportunidades terapêuticas relevantes, especialmente quando os pacientes são encaminhados para ensaios clínicos ou terápias experimentais guiadas por biomarcadores (SEGUÍ *et al*., 2025).

Nesse cenário, os MTBs contribuem para otimizar a tomada de decisão clínica ao identificar precocemente alterações moleculares acionáveis e orientar o uso de terapias direcionadas ou a inclusão de pacientes em estudos clínicos. Evidências indicam que pacientes tratados com terapias compatíveis com o perfil molecular do tumor podem apresentar melhores desfechos clínicos, incluindo maior sobrevida global, quando comparados a abordagens terápêuticas não direcionadas (SEGUÍ *et al.,* 2025).

Desafios e perspectivas futuras da oncologia de precisão

A oncologia de precisão representa um avanço significativo na abordagem do tratamento do câncer, ao permitir que terapias sejam selecionadas com base nas características moleculares específicas de cada tumor. No entanto, apesar do seu grande potencial para melhorar os desfechos clínicos, a implementação dessa estratégia na prática clínica ainda enfrenta diversos desafios científicos, tecnológicos e estruturais.

Um dos principais obstáculos está relacionado ao alto custo das tecnologias genômicas e das terapias direcionadas, bem como à infraestrutura necessária para sua implementação. Técnicas como o sequenciamento de nova geração e o sequenciamento genômico completo exigem equipamentos especializados, equipes treinadas e sistemas avançados de análise de dados, o que pode limitar sua aplicação rotineira em muitos sistemas de saúde. Além disso, o alto custo do desenvolvimento de fármacos direcionados e a necessidade de retorno financeiro restringem o acesso a tratamentos oncológicos, agravando desigualdades sociais. (LAJMI *et al.*, 2024).

Outro desafio relevante é a interpretação clínica das alterações genéticas identificadas nos tumores. Embora o sequenciamento genômico permita detectar um grande número de mutações, muitas dessas variantes possuem significado clínico incerto, dificultando a definição da melhor estratégia terapêutica. Dessa forma, a transformação de dados genômicos brutos em informações clinicamente úteis exige infraestrutura bioinformática robusta, padronização dos métodos de análise e profissionais especializados capazes de integrar dados moleculares e clínicos na tomada de decisão terapêutica. (FOUNTZILAS & TSIMBERIDOU, 2018).

A heterogeneidade tumoral também representa um obstáculo importante para a efetividade da oncologia de precisão. Tumores podem apresentar diferenças genéticas significativas entre diferentes regiões do mesmo tumor ou entre o tumor primário e suas metástases. Além disso, o perfil molecular do câncer pode evoluir ao longo do tempo, especialmente sob a pressão seletiva exercida por terapias direcionadas, levando ao surgimento de clones tumorais resistentes ao tratamento. Essa variabilidade pode limitar a eficácia de terapias baseadas em um único perfil molecular obtido em um momento específico da doença (LAJMI *et al.*, 2024).

Além desses aspectos biológicos e tecnológicos, existem desafios relacionados à integração de grandes volumes de dados clínicos e moleculares nos sistemas de saúde. A oncologia de precisão depende da análise de dados complexos provenientes de múltiplas fontes, incluindo genômica, exames de imagem, prontuários eletrônicos e informações clínicas detalhadas. A falta de conexão e compartilhamento entre sistemas, a presença de dados não estruturados e a necessidade de garantir segurança e privacidade das informações dificultam a utilização

eficiente desses dados na prática clínica (QIAO & WANG & WANG, 2025)

Por fim, a implementação da oncologia de precisão em larga escala também depende da capacitação de profissionais de saúde e da organização de equipes multidisciplinares, capazes de interpretar dados moleculares complexos e integrá-los às decisões clínicas. A falta de treinamento adequado em genética e bioinformática, aliada à sobrecarga dos sistemas de saúde, pode dificultar a adoção plena dessa abordagem inovadora (LAJMI *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A oncologia de precisão tem transformado o manejo do câncer ao integrar informações moleculares e genéticas na definição terapêutica. Avanços como sequenciamento genômico, biomarcadores, biópsia líquida e abordagens multi-ômicas, aliados a ferramentas como inteligência artificial, radiômica e radiogenômica, ampliam a caracterização tumoral e favorecem decisões mais individualizadas, com apoio de estruturas como os molecular tumor boards.

Apesar disso, sua consolidação ainda enfrenta desafios, como alto custo, complexidade na interpretação dos dados e dificuldades na integração dessas informações. Assim, a ampliação do acesso, o desenvolvimento de novas ferramentas e mais estudos clínicos são essenciais para fortalecer a aplicação da oncologia de precisão e aprimorar os desfechos dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, M.G. & BESA, P.C. Molecular basis of cancer and clinical applications. Surgical Clinics of North America, v. 80, p. 443-457, 2000. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70194-8.

BALKWILL, F.R.; CAPASSO, M.; HAGEMANN, T. The tumor microenvironment at a glance. Journal of Cell Science, v. 125, p. 5591-5596, 2012. DOI: 10.1242/jcs.116385.

BAXEVANIS, C.N. Biomarkers in the era of precision oncology. Cancers, v. 15, p. 1782, 2023. DOI: 10.3390/cancers15061782.

BRLEK, P. *et al*. Advances in precision oncology: from molecular profiling to regulatory-approved targeted therapies. Cancers, v. 17, p. 3500, 2025. DOI: 10.3390/cancers17103500.

FOUNTZILAS, E. & TSIMBERIDOU, A.M. Overview of precision oncology trials: challenges and opportunities. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 11, p. 797-804, 2018. DOI: 10.1080/17512433.2018.1519390.

GILLIES, R.J.; KINAHAN, P.E.; HRICAK, H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. Radiology, v. 278, p. 563-577, 2016. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.

HEO, Y.J. *et al*. Integrative multi-omics approaches in cancer research: from biological networks to clinical subtypes. Molecules and Cells, v. 44, p. 433-443, 2021. DOI: 10.14348/molcells.2021.0059.

HERRERO COLOMINA, J. *et al*. Real-world experience of Molecular Tumour Boards for clinical decision-making for cancer patients. NPJ Precision Oncology, v. 9, p. 87, 2025. DOI: 10.1038/s41698-025-00787-3.

HINSHAW, D.C. & SHEVDE, L.A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. Cancer Research, v. 79, p. 4557-4566, 2019. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.

KARLOVICH, C.A. & WILLIAMS, P.M. Clinical applications of next-generation sequencing in precision oncology. The Cancer Journal, v. 25, p. 264-271, 2019. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000389.

LAJMI, N. *et al*. Challenges and solutions to system-wide use of precision oncology as the standard of care paradigm. Cambridge Prisms: Precision Medicine, v. 2, p. e4, 2024. DOI: 10.1017/cpm.2024.4.

LI, S. & ZHOU, B. A review of radiomics and genomics applications in cancers: the way towards precision medicine. Radiation Oncology, v. 17, p. 217, 2022. DOI: 10.1186/s13014-022-02097-1.

MCGALE, J. *et al*. Artificial intelligence: a transformative tool in precision oncology. Oncotarget, v. 15, p. 588-589, 2024. DOI: 10.18632/oncotarget.28888.

MCKEAN, W.B. *et al*. Biomarkers in precision cancer immunotherapy: promise and challenges. American Society of Clinical Oncology Educational Book, v. 40, p. e275-e291, 2020. DOI: 10.1200/EDBK_279493.

MENYHÁRT, O. & GYŐRFFY, B. Multi-omics approaches in cancer research with applications in tumor subtyping, prognosis, and diagnosis. Computational and Structural Biotechnology Journal, v. 19, p. 949-960, 2021. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.05.010.

PUNTAMBEKAR, M. *et al*. Predictive biomarkers in cancer immunotherapy: a narrative review across selected solid tumors. Cureus, v. 17, p. e88647, 2025. DOI: 10.7759/cureus.88647.

QIAO, D.; WANG, R.C.; WANG, Z. Precision oncology: current landscape, emerging trends, challenges, and future perspectives. Cells, v. 14, p. 1804, 2025. DOI: 10.3390/cells14101804.

QURESHI, Z. *et al*. Liquid biopsies for early detection and monitoring of cancer: advances, challenges, and future directions. Annals of Medicine and Surgery, v. 87, p. 3244-3253, 2025. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003244.

ROMA-RODRIGUES, C. *et al.* Targeting tumor microenvironment for cancer therapy. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, p. 840, 2019. DOI: 10.3390/ijms20040840.

REPETTO, M. *et al*. Precision oncology: 2024 in review. Cancer Discovery, v. 14, p. 2332-2345, 2024. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0123.

SEGUÍ, V. *et al*. Enhancing precision oncology: the role of molecular tumor boards in early identification and targeted treatment of ESCAT II-III alterations. ESMO Open, v. 10, p. 105771, 2025. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.105771.

TAMBORERO, D. *et al*. The Molecular Tumor Board Portal supports clinical decisions and automated reporting for precision oncology. Nature Cancer, v. 3, p. 251-261, 2022. DOI: 10.1038/s41590-022-01123-4.

WAHIDA, A. *et al*. The coming decade in precision oncology: six riddles. Nature Reviews Cancer, v. 23, p. 43-54, 2023. DOI: 10.1038/s41568-022-00536-9.

WANG, W. *et al*. Metabolomic biomarkers in liquid biopsy: accurate cancer diagnosis and prognosis monitoring. Frontiers in Oncology, v. 14, p. 1331215, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1331215.

WEI, L. *et al*. Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) in precision oncology: a review on enhancing discoverability through multiomics integration. British Journal of Radiology, v. 96, p. 1150, 2023. DOI: 10.1259/bjr.20231150.

YU, K.-H. & SNYDER, M. Omics profiling in precision oncology. Molecular & Cellular Proteomics, v. 15, p. 2525-2536, 2016. DOI: 10.1074/mcp.O115.056333.

ZHOU, Z. *et al*. Omics-based molecular classifications empowering in precision oncology. Cellular Oncology, v. 47, p. 759-777, 2024. DOI: 10.1007/s13402-024-00877-9.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 9

Edição XVIII

TRANSIÇÃO DA PESQUISA BÁSICA PARA A CLÍNICA EM ONCOLOGIA

BEATRIZ BENEVENTE CORRÊA[1]
MARIANA MINANTE KHALIL[1]
GEOVANA FERRAZ BIZARRIA[1]
ISABELLA FERNANDES CARVALHO[1]
MARIA EDUARDA NADUR VARGINHA[1]
LUCCA DE ALMEIDA SABATINI[1]
FÁBIO EMANUEL BEIRIGO CARVALHO[1]
HELLEN ALVES VALENTE[1]
MÁRIO EDUARDO IANOTTI LUNARDI[1]
CAMILLE LUIZA PROENÇA SANTOS[1]
MAIZA ALVEZ PESSOA[1]
MARIA IZABELA MARQUES DO NASCIMENTO[1]
MARIA EDUARDA MULLER SOARES[1]
EVELISE ALINE SOARES[2]

[1]Discente - Medicina na Universidade Federal de Alfenas.
[2]Diretora - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alfenas.

Palavras-Chave: *Câncer; Medicina Translacional; Medicina de Precisão.*

DOI 10.59290/1020029610

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A oncologia tem apresentado avanços significativos nas últimas décadas, impulsionados principalmente pelo progresso da biologia molecular, da genômica e da imunologia tumoral. A ampliação do conhecimento sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na carcinogênese tem contribuído para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, promovendo mudanças relevantes na clínica oncológica (BANERJEE *et al.,* 2024).

Desse modo, a pesquisa translacional assumiu papel central ao estabelecer uma ponte entre descobertas científicas obtidas em laboratório e sua aplicação no cuidado ao paciente. Esse campo busca acelerar a incorporação de conhecimentos derivados da biologia tumoral e da oncogenética no desenvolvimento de intervenções clínicas, promovendo maior integração entre ciência básica e medicina clínica (CAO *et al*., 2023).

Além disso, a pesquisa translacional caracteriza-se por um fluxo bidirecional de conhecimento: enquanto resultados experimentais orientam o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, observações provenientes da prática clínica frequentemente geram hipóteses que podem ser investigadas em modelos experimentais. Esse intercâmbio contínuo tem sido fortalecido por iniciativas internacionais que integram centros de pesquisa básica, instituições clínicas e redes globais de investigação em câncer (LUO *et al*., 2025).

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender os mecanismos que permitem a integração entre descobertas provenientes da pesquisa básica e sua aplicação na prática clínica em oncologia. Assim, o presente capítulo tem como objetivo discutir os principais aspectos envolvidos na transição da pesquisa básica para a clínica no contexto do câncer, abordando os fundamentos moleculares da doença, a identificação de alvos terapêuticos, o papel dos biomarcadores na medicina de precisão, o uso de modelos experimentais e tecnologias emergentes na investigação tumoral, bem como os avanços nos desenhos de ensaios clínicos e os desafios científicos, econômicos e éticos associados à incorporação dessas inovações na prática oncológica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de março de 2026, por meio de buscas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO. Foram utilizados descritores em inglês relacionados ao tema, combinados por operadores booleanos, incluindo: "*cancer", "translational research", "precision oncology", "molecular basis of cancer", "therapeutic targets", "biomarkers, tumor organoids", "3D tumor models", "genome editing", "clinical trials", "basket trials" e "umbrella trials*".

Foram incluídos artigos completos em inglês e português, publicados preferencialmente entre 2016 e 2026, que abordassem a transição da pesquisa básica para a prática clínica em oncologia, incluindo revisões, meta-análises e estudos conceituais. Trabalhos anteriores também foram considerados relevantes para a fundamentação teórica. Foram excluídos artigos duplicados, resumos e estudos que não atendiam aos critérios estabelecidos. Os estudos selecionados foram submetidos à leitura completa e análise crítica para identificação das principais contribuições sobre o tema.

As informações extraídas foram organizadas e apresentadas de forma descritiva, sendo agrupadas em seis eixos temáticos, que estruturam a discussão ao longo do capítulo. Esses eixos incluem: bases moleculares do câncer;

identificação de alvos terapêuticos; biomarcadores na oncologia de precisão; modelos experimentais e tecnologias emergentes, incluindo organoides tumorais derivados de pacientes, cultivos tridimensionais e modelagem do microambiente tumoral, além de tecnologias de edição genética e plataformas automatizadas de alta produtividade; ensaios clínicos inovadores, abrangendo ensaios clínicos tradicionais e suas limitações, bem como desenhos modernos de estudo, como *basket trials e umbrella trials*; e, por fim, desafios na transição da pesquisa básica para a prática clínica, incluindo heterogeneidade tumoral e evolução clonal, limitações dos modelos pré-clínicos e barreiras regulatórias, econômicas e éticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca realizada nas bases PubMed, *ScienceDirect* e SciELO resultou inicialmente na identificação de 5.944 publicações relacionadas aos descritores utilizados. Após a leitura dos títulos e resumos e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, foram selecionados 28 artigos considerados mais relevantes para a abordagem dos temas propostos neste capítulo. Esses estudos foram submetidos à leitura completa e análise crítica, sendo utilizados para fundamentar a discussão sobre os principais avanços, aplicações e desafios da oncologia de precisão.

Bases moleculares do câncer

O câncer é, em essência, uma doença na qual as células adquirem a capacidade de se dividir e crescer de forma descontrolada através de alterações genéticas em genes específicos (SANCHEZ-VEGA *et al.,* 2018). Esse processo é regulado por alterações complexas em genes que começaram a ser plenamente compreendidos recentemente (ALVAREZ *et al*., 2000).

A complexidade das doenças neoplásicas pode ser sintetizada por meio de um conjunto de capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento de tumores humanos, conhecidas como "*hallmarks*" do câncer. Originalmente, seis principais *hallmarks* foram definidas: manutenção da sinalização proliferativa, evasão de supressores de crescimento, resistência à morte celular, permissão da imortalidade replicativa, indução da angiogênese e ativação da invasão e metástase. Entre essas características, destaca-se a manutenção da sinalização proliferativa, em que células tumorais passam a ativar vias de crescimento celular (HANAHAN *et al.,* 2011).

Além das capacidades originais, novas hallmarks emergentes foram adicionadas à lista, incluindo a reprogramação do metabolismo energético e a evasão da destruição imunológica. A progressão tumoral também é impulsionada por *hallmarks* que facilitam esse processo, como, por exemplo, a instabilidade genômica, que gera a diversidade genética necessária para a aquisição dessas marcas, e a inflamação promovida pelo tumor (HANAHAN *et al.,* 2011).

Nesse sentido, o avanço nas tecnologias de sequenciamento de DNA permitiu o mapeamento detalhado de vias de sinalização oncogênicas que controlam o ciclo celular, a apoptose e o crescimento celular. Um estudo abrangente de mais de 9.000 tumores analisou dez vias canônicas fundamentais, as quais forneceram dados que revelaram que 89% dos tumores possuem pelo menos uma alteração significativa em uma dessas vias. Esse conhecimento é crucial devido ao padrão de co-ocorrência e exclusividade mútua que correlaciona as alterações moleculares com a biologia de cada tumor (SANCHEZ-VEGA *et al.,* 2018).

A transição da pesquisa básica para a aplicação clínica tem sido impulsionada pela identificação de genes que desempenham papéis fundamentais na morte celular programada, te-

lômeros e diferenciação celular. Nesse contexto, o mapeamento genético do câncer permite o estabelecimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficientes, específicas e personalizadas (ALVAREZ *et al.,* 2000).

Identificação e desenvolvimento de alvos terapêuticos

A identificação de alvos terapêuticos representa uma etapa central na transição da pesquisa básica para a aplicação clínica em oncologia, especialmente no desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas e imunoterapias. Isso se deve ao fato de que o câncer envolve alterações geneticas que ativam vias de sinalização associadas à proliferação tumoral. Assim, a compreensão dessas alterações possibilita identificar moléculas críticas para a sobrevivência das células tumorais, que podem ser exploradas como novos alvos farmacológicos (YANG *et al.,* 2025).

Entre os principais alvos investigados estão vias de sinalização intracelular, que promovem a proliferação tumoral e influenciam a infiltração e a função de células imunológicas, sendo alvos estratégicos para intervenções terapêuticas. Outro aspecto fundamental envolve a compreensão do papel do microambiente tumoral, que consiste em uma rede complexa formada por componentes que interagem continuamente, influenciando a progressão tumoral e a resposta terapêutica (YANG *et al.,* 2025).

O avanço das imunoterapias também está diretamente relacionado à identificação de alvos capazes de modular a resposta imune antitumoral. Essas estratégias buscam restaurar a atividade do sistema imunológico contra células tumorais por meio da manipulação de moléculas reguladoras da resposta imune, conhecidas como *checkpoints* imunológicos. Assim, imunoterapias de nova geração têm transformado o tratamento do câncer, proporcionando abordagens mais específicas e direcionadas em comparação às terapias convencionais. (GARG *et al*., 2024).

Além desses fatores, a identificação de alvos terapêuticos também tem sido amplamente aprimorada pela incorporação de abordagens de medicina de precisão, que utilizam análises ômicas para caracterizar o perfil molecular dos tumores. Essas tecnologias permitem identificar mutações específicas, alterações em vias de sinalização e padrões de interação entre tumor e sistema imune, orientando a seleção de terápias mais eficazes para cada paciente. Sendo assim, biomarcadores moleculares tornam-se ferramentas essenciais para selecionar pacientes candidatos a determinadas terapias e para monitorar a resposta ao tratamento (GARG *et al.,* 2024).

Sendo assim, a identificação de alvos terápêuticos é fundamental para o avanço das terápias anticâncer, pois permite direcionar intervenções para mecanismos moleculares essenciais à progressão tumoral. A integração dos conhecimentos acerca das vias de sinalização oncogênicas, do microambiente tumoral e dos processos de evasão imunológica contribui para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas precisas e personalizadas no tratamento do câncer.

Biomarcadores moleculares na oncologia de precisão

A identificação de biomarcadores tumorais se consolidou como um forte pilar da oncologia moderna, permitindo avanços significativos na detecção precoce, no diagnóstico, no estadiamento e no monitoramento terapêutico das neoplasias. Os biomarcadores podem ser definidos como moléculas mensuráveis que refletem processos biológicos normais, patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Diversos estudos demonstram que essas moléculas podem ser detectadas em biofluidos, como sangue, asliva, urina e líquido cefalorraquidiano, possibi-

litando a identificação de assinaturas moléculares associadas à neoplasias (DAS *et al*., 2024).

Nesse cenário, a biópsia líquida tem emergido como uma abordagem promissora para a detecção e monitoramento do câncer, a qual analisa os biomarcadores liberados pelo tumor na circulação. Entre eles, destacam-se DNA tumoral circulante, RNA tumoral, células tumorais circulantes, exossomos e metabólitos. Essa abordagem não invasiva permite avaliar a evolução da doença de forma dinâmica e repetida, facilitando o acompanhamento do paciente ao longo do tratamento (WANG *et al*., 2024).

Além dos biofluidos, há também biomarcadores genéticos, como BRAF e V600E, que promovem ativação constitutiva de vias de sinalização associadas à proliferação celular e auxilia na seleção de terapias direcionadas em pacientes com melanoma (DAS *et al*., 2024).

Alterações metabólicas também representam um componente essencial da biologia tumoral. Um fenômenos característico é o aumento do consumo de glicose associado à glicólise aeróbica, conhecido como efeito Warburg: processo metabólico que resulta em produção elevada de lactato e maior captação de glicose pelas células tumorais. Isso reflete a adaptação das células tumorais a ambientes hipóxicos e a demandas energéticas do crescimento neoplásico (WANG *et al.,* 2024).

Os sistemas de estadiamento tumoral também desempenham papel fundamental na avaliação da gravidade da doença, pois documentam a presença, o tamanho e a extensão do tumor, bem como o comprometimento linfonodal e a presença de metástases. Nesse contexto, os chamados biomarcadores de imagem permitem mapear a heterogeneidade tumoral, monitorar alterações ao longo do tempo e avaliar múltiplas lesões, fornecendo informações complementares às análises moleculares. A descoberta desses biomarcadores depende de diferentes abordagens tecnológicas baseadas em ciências ômicas, permitindo identificar mutações e alterações na expressão gênica, analisar proteínas tumorais e de suas modificações pós-traducionais e investigar os metabólitos liberados por células tumorais (DAS *et al*., 2024).

A combinação dessas abordagens permite uma compreensão mais abrangente da diversidade tumoral e pode contribuir para o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis, terapias personalizadas e estratégias eficazes de monitoramento da progressão da doença (DAS *et al*., 2024; WANG *et al*., 2024).

Modelos experimentais e tecnologias emergentes

Organoides tumorais derivados do paciente

Os organoides tumorais derivados de pacientes são aglomerados de células cultivados em três dimensões (3D) que apresentam uma microanatomia próxima à nativa e surgem da autoorganização de células-tronco, mimetizando as características do órgão de origem. O seu estabelecimento baseia-se na incorporação celular em uma matriz extracelular substituta e na suplementação do meio de cultura com fatores de nicho específicos (KRETZSCHMAR & CLEVERS, 2016).

No caso de tumores, utilizam-se condições de cultivo seletivas, como a retirada de fatores de crescimento específicos, para impedir o sobrecrescimento de tecidos saudáveis remanescentes na amostra. Na oncologia, esses modelos de organoides tumorais representam um avanço em relação às linhagens celulares 2D tradicionais, que frequentemente falham em recapitular a heterogeneidade genética dos tumores devido à adaptação excessiva e seleção de clones raros em laboratório. Em comparação aos modelos de xenotransplante (PDTX), os organoides derivados de pacientes oferecem maior eficiência de estabelecimento, menor custo e são mais rápidos, permitindo a realização de

testes de drogas de alto rendimento (DROST & CLEVERS, 2018).

Atualmente, biobancos de organoides "vivos" têm sido estabelecidos para diversos tipos de câncer. Eles consistem em coleções de culturas que podem ser expandidas a longo prazo e criopreservadas, funcionando como repositórios que mantêm a estabilidade genética e fenotípica das amostras e recapitulam fielmente o epitélio tumoral do qual foram derivadas. Essa tecnologia cultiva paralelamente organoides de tecidos saudáveis do mesmo paciente, o que possibilita a busca por terapias que ataquem seletivamente as células tumorais e o teste de toxicidade de novos fármacos, como a hepatotoxicidade (DROST & CLEVERS, 2018).

A principal aplicação clínica dos organoides derivados de pacientes é na medicina de precisão, visto que seu perfil genômico pode ser correlacionado com a resposta a drogas in vitro, servindo como um modelo preditivo personalizado do paciente para prever resultados clínicos. Além disso, eles permitem o estudo da heterogeneidade intratumoral através do isolamento de clones de diferentes regiões de um mesmo tumor, ajudando a entender a resistência a terapias. No campo da imunoterapia, sistemas de co-cultura com linfócitos T do próprio paciente ou de doadores permitem testar o potencial citotóxico de células imunes contra neoantígenos tumorais específicos (DROST & CLEVERS, 2018).

Apesar do potencial, a tecnologia enfrenta limitações, como a ausência de componentes do microambiente tumoral (estroma, vasos sanguíneos e células imunes) nos cultivos padrão e o risco de sobrecrescimento de células epiteliais saudáveis presentes na biópsia. Para mitigar esse risco, utilizam-se meios de cultura seletivos que favorecem apenas o crescimento de células com mutações específicas do câncer (KRETZSCHMAR & CLEVERS, 2016).

Cultivos tridimensionais e modelagem do microambiente tumoral

O microambiente tumoral é um sistema dinâmico composto por células neoplásicas, células do estroma, componentes da matriz extracelular e diversos mediadores solúveis que interagem continuamente e influenciam a progressão da doença e a resposta terapêutica. Compreender essas interações constitui um desafio importante para a transição da pesquisa básica para a prática clínica em oncologia. Nesse contexto, modelos experimentais tradicionais baseados em culturas celulares bidimensionais apresentam limitações relevantes, pois não reproduzem adequadamente a arquitetura tridimensional dos tumores nem as complexas interações entre células tumorais, células imunes e componentes do estroma (BOUCHERIT *et al.,* 2020).

Nesse cenário, os cultivos tridimensionais emergiram como ferramentas promissoras para modelar o microambiente tumoral de maneira mais fiel às condições in vivo. Estruturas como esferoides tumorais e organoides permitem o estabelecimento de gradientes fisiológicos de oxigênio, nutrientes e metabólitos, além de favorecer interações célula-célula e célula-matriz, que são fundamentais para a dinâmica tumoral. Esses modelos também possibilitam a incorporação de diferentes populações celulares, incluindo fibroblastos associados ao câncer, células endoteliais e células do sistema imune, permitindo a investigação de fenômenos como angiogênese, invasão tumoral e resposta a terapias. (BOUCHERIT *et al.,* 2020).

Além de reproduzir aspectos estruturais dos tumores, os modelos tridimensionais têm demonstrado grande utilidade na investigação de processos biológicos críticos relacionados à progressão tumoral e à resposta terapêutica. A organização espacial das células nesses sistemas favorece a formação de regiões proliferativas periféricas e áreas centrais hipóxicas ou

necróticas, características frequentemente observadas em tumores sólidos e associadas à resistência a tratamentos citotóxicos. Essa arquitetura também permite avaliar de forma mais realista a difusão de fármacos no tecido tumoral, evidenciando barreiras físicas e metabólicas que podem limitar a eficácia terapêutica. Além disso, esses modelos contribuem para a manutenção de fenótipos celulares mais próximos dos observados in vivo, incluindo padrões de expressão gênica, atividade metabólica e vias de sinalização relacionadas à sobrevivência e à invasividade tumoral (EDMONDSON *et al*., 2014).

Outro aspecto relevante é a possibilidade de integrar múltiplos componentes do microambiente tumoral em plataformas experimentais mais complexas, como co-culturas tridimensionais envolvendo células tumorais, estromais e imunológicas. Essas abordagens permitem investigar de forma mais aprofundada como as células tumorais modulam a atividade de diferentes populações celulares do sistema imune e do estroma, favorecendo a formação de um ambiente imunossupressor e propício à progressão tumoral. Modelos tridimensionais que incorporam células do sistema imune possibilitam analisar com maior fidelidade processos como infiltração linfocitária, ativação imune e mecanismos de evasão tumoral. Além disso, a arquitetura tridimensional desses sistemas influencia significativamente a penetração de fármacos e a resposta celular aos tratamentos, tornando-os ferramentas especialmente relevantes para a triagem pré-clínica de terapias antineoplásicas (EDMONDSON *et al*., 2014).

Dessa forma, os cultivos tridimensionais consolidam-se como plataformas experimentais capazes de aproximar os achados da pesquisa básica das demandas da prática clínica, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e biologicamente fundamentadas.

Tecnologias de edição genética e plataformas automatizadas de alta produtividade

Atualmente, existem diversas tecnologias que utilizam proteínas purificadas para medir a ligação de ligantes ou a atividade enzimática em ensaios in vitro. Entre elas, a técnica FLINT mede a intensidade de fluorescência após uma reação enzimática, enquanto ensaios baseados em ligação avaliam alterações na função da enzima ou receptor, bem como a inibição da interação sonda/proteína. Além disso, a NMR (Ressonância Magnética Nuclear) permite identificar interações proteína-ligante, e a SPR (*Surface Plasmon Resonance*) detecta mudanças no índice de refração decorrentes dessas ligações moleculares (BLAY *et al*., 2020).

De forma complementar, outras abordagens são utilizadas para caracterizar essas interações. A técnica de Mass spectrometry screening analisa complexos proteína-ligante por espectrometria de massa, enquanto a DSF (*Differential Scanning Fluorimetry*) avalia alterações na estabilidade térmica da proteína após a ligação ao ligante. Já a X-ray *crystallography* de alto rendimento possibilita a determinação estrutural desses complexos. Nesse contexto, as DNA-*Encoded Libraries* (DEL) se destacam por constituírem bibliotecas químicas com bilhões de compostos para triagem, enquanto ensaios de proliferação celular permitem avaliar efeitos citotóxicos ou antiproliferativos (BLAY *et al*., 2020).

No âmbito celular, diferentes estratégias são empregadas para investigar vias biológicas. Os reporter gene assays utilizam genes repórteres para medir a atividade de vias celulares, colocando sequências codificadoras sob controle transcricional específico e monitorando sua expressão por sinais luminescentes, fluorescentes ou ópticos. Além disso, ensaios de mensageiros secundários permitem avaliar a expres-

são ou o transporte de moléculas sinalizadoras, enquanto ensaios eletrofisiológicos de alto rendimento medem fluxos de corrente iônica através das membranas celulares sob voltagem constante (BLAY *et al*., 2020).

Paralelamente, técnicas mais integradas têm sido amplamente utilizadas. O *High-Content Screening* (HCS) combina microscopia automatizada com análise computacional de imagens para avaliar múltiplos parâmetros celulares simultaneamente, enquanto a citometria de fluxo de alto rendimento permite a detecção multicolorida em nível de célula única. No campo das abordagens genéticas, o RNA *interference* (RNAi) utiliza shRNA para degradar mRNA e reduzir a expressão gênica, ao passo que bibliotecas de ORF possibilitam a superexpressão sistemática de genes. Já os CRISPR screens (CRISPRi/CRISPRa) utilizam dCas9 guiada por sgRNA para modular a expressão gênica em escala genômica (BLAY *et al*., 2020).

Além dessas abordagens, ferramentas de edição genética têm se consolidado como estratégias fundamentais. As *Zinc Finger Nucleases* (ZFNs) e os TALENs são enzimas programáveis capazes de realizar cortes específicos no DNA, demonstrando o potencial da edição terapêutica do genoma (DOUDNA, 2020).

Nesse cenário, a tecnologia CRISPR-Cas9 destaca-se como uma das mais versáteis, utilizando proteínas Cas guiadas por RNA para reconhecer sequências específicas de DNA e induzir quebras de dupla fita, que, ao serem reparadas, resultam em alterações genéticas. A partir dessa plataforma, surgiram variações como a base editing, que permite a modificação direta de bases sem gerar quebras, e a *prime editing*, que utiliza templates de RNA para promover alterações direcionadas. Além disso, os sistemas CRISPRi e CRISPRa empregam a Cas9 inativa (dCas9) para reprimir ou ativar a expressão gênica de forma precisa (DOUDNA, 2020).

Ensaios clínico na pesquisa básica

Os ensaios clínicos tradicionais consistem em estudos separados, nos quais cada pesquisa avalia uma ou duas intervenções em uma única doença ou população específica. Dessa forma, para responder a diferentes perguntas clínicas, torna-se necessário conduzir diversos estudos independentes. Esse modelo apresenta limitações importantes, pois tende a ser cada vez mais caro e operacionalmente complexo, além de exigir a realização de múltiplos estudos distintos (WOODCOCK & LAVANGE, 2017).

Os “master protocols”, que incluem desenhos de estudo como “basket trials” e “umbrella trials”, têm desempenhado papel central na medicina translacional, isto é, na transformação das descobertas da pesquisa básica em aplicação clínica em oncologia. Esses modelos de ensaio clínico surgiram no contexto da medicina de precisão, impulsionados pela identificação de biomarcadores capazes de orientar terapias direcionadas. Diferentemente dos ensaios clínicos tradicionais, que normalmente investigam um único tratamento em uma população homogênea definida por tipo tumoral, esses novos desenhos permitem avaliar múltiplas intervenções ou múltiplos perfis moleculares dentro de uma mesma estrutura experimental, tornando o processo de desenvolvimento terapêutico mais eficiente e alinhado à biologia do câncer (PARK *et al*., 2020).

Com o avanço da medicina de precisão, muitas terapias passaram a ser direcionadas a biomarcadores ou mutações específicas. Nesse contexto, os ensaios clínicos tradicionais enfrentam dificuldades para recrutar participantes, especialmente quando os subgrupos de pacientes são pequenos. À medida que as doenças são subdivididas em múltiplos subtipos moleculares, torna-se cada vez mais difícil conduzir ensaios independentes para cada um deles, o que reduz a eficiência desse modelo para

a medicina de precisão (WOODCOCK & LAVANGE, 2017).

Nos "*basket trials*", pacientes com diferentes tipos de câncer são agrupados com base em uma alteração molecular comum, independentemente do tecido de origem do tumor. Essa abordagem reflete o avanço da pesquisa básica em genômica tumoral, que demonstrou que determinadas mutações oncogênicas podem estar presentes em diferentes neoplasias. Ao testar a mesma terapia alvo em tumores distintos que compartilham um biomarcador específico, esses estudos permitem avaliar de forma mais rápida a eficácia de tratamentos dirigidos a alterações moleculares, acelerando a tradução de descobertas laboratoriais para a prática clínica (PARK *et al*., 2020).

Atualmente, muitos estudos são orientados por mecanismos moleculares e não apenas pelo tipo de doença. No caso do câncer, por exemplo, tumores de origens diferentes podem compartilhar a mesma mutação e responder ao mesmo tratamento. Como os ensaios tradicionais são estruturados principalmente com base no tipo de tumor, e não em seus mecanismos biológicos, esse modelo tende a ser mais lento e menos eficiente para responder às questões clínicas emergentes. Nesse cenário, torna-se necessário o desenvolvimento de desenhos de estudo mais flexíveis, rápidos e capazes de avaliar múltiplas intervenções simultaneamente (WOODCOCK & LAVANGE, 2017).

Por outro lado, os "umbrella trials" investigam múltiplas terapias direcionadas dentro de um único tipo de câncer, estratificando os pacientes de acordo com diferentes biomarcadores ou perfis genéticos. Nesse modelo, indivíduos com o mesmo tumor são alocados em diferentes braços terapêuticos com base nas características moleculares específicas de suas neoplasias. Essa estratégia permite testar simultaneamente diversas intervenções dentro de uma mesma infraestrutura de estudo, otimizando o uso de recursos clínicos e científicos (PARK *et al*., 2019).

De forma geral, esses desenhos inovadores representam uma evolução importante no desenvolvimento de terapias oncológicas, pois integram diretamente a caracterização molecular dos tumores ao desenho metodológico dos ensaios clínicos. Ao permitir maior flexibilidade, eficiência e adaptação às descobertas biomédicas emergentes, *basket e umbrella trials* contribuem para reduzir o intervalo entre identificação de alvos terapêuticos no laboratório e disponibilização de tratamentos mais personalizados para os pacientes, consolidando a medicina de precisão como um paradigma central na oncologia contemporânea (PARK *et al*., 2019; PARK *et al*., 2020).

Desafios na transição da pesquisa básica para a prática clínica

Heterogeneidade tumoral

Durante muitos anos, tumores foram considerados massas relativamente homogêneas de células malignas derivadas de uma única célula transformada. Entretanto, estudos moleculares mais recentes demonstraram que a maioria das neoplasias apresenta grande diversidade genetica e fenotípica entre suas células, fenômeno denominado heterogeneidade tumoral. Essa diversidade resulta do acúmulo progressivo de mutações somáticas, alterações epigenéticas e influência do microambiente tumoral na progressão da doença (MCGRANAHAN & SWANTON, 2017).

O modelo de evolução clonal foi proposto para explicar como essa diversidade se desenvolve dentro dos tumores. Nele, uma célula inicial adquire alterações genéticas que conferem vantagem proliferativa, originando um clone celular que se expande. À medida que o tumor cresce, novas mutações surgem nas células descendentes, gerando subclones com características biológicas distintas. Esses subclones pas-

sam a competir entre si em um processo semelhante à seleção natural, no qual aqueles mais adaptados às condições do microambiente ou às pressões seletivas externas tendem a se expandir e dominar a população tumoral (MCGRANAHAN & SWANTON, 2017).

A heterogeneidade tumoral pode ser observada em diferentes níveis. A heterogeneidade intratumoral refere-se às diferenças entre células dentro de um mesmo tumor, enquanto a heterogeneidade intertumoral corresponde às variações observadas entre tumores de diferentes pacientes ou entre diferentes lesões em um mêsmo indivíduo. Além disso, existe a heterogeneidade temporal, caracterizada pelas mudanças no perfil molecular do tumor ao longo do tempo, especialmente em resposta às terapias antineoplásicas. Esses diferentes níveis de heterogeneidade contribuem para a complexidade biológica do câncer e representam um desafio significativo para o tratamento eficaz da doença (DAGOGO-JACK & SHAW, 2018).

Um dos aspectos clínicos mais relevantes da heterogeneidade tumoral é sua relação com a resistência terapêutica. Tratamentos contra o câncer frequentemente eliminam as populações celulares sensíveis, mas podem permitir a sobrevivência e posterior expansão de subclones resistentes, que podem já estar presentes em pequena proporção no tumor inicial ou surgir ao longo do tratamento. Dessa forma, a terapia atua como uma pressão seletiva que favorece a expansão de clones capazes de sobreviver às intervenções terapêuticas, contribuindo para a recorrência tumoral e a progressão da doença (DAGOGO-JACK & SHAW, 2018).

Com o avanço das tecnologias de sequenciamento genômico e das análises de célula única, tornou-se possível caracterizar com maior precisão a arquitetura clonal dos tumores e acompanhar sua evolução ao longo do tempo. Esses avanços têm desempenhado papel fundamental na oncologia translacional, permitindo a identificação de novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de tratamento. Além disso, o reconhecimento da natureza dinâmica e evolutiva dos tumores tem impulsionado abordagens como terapias combinadas, medicina de precisão e o uso de biópsia líquida para monitoramento molecular da doença (MCGRANAHAN & SWANTON, 2017; DAGOGO-JACK & SHAW, 2018).

Limitações dos modelos pré-clínicos

A era da medicina de precisão enfrenta obstáculos inerentes ao campo da biologia tumoral pré-clínica, evidenciando uma lacuna persistente entre as descobertas laboratoriais e o benefício real ao paciente. Esse desafio é nomeado “vale da morte”, no qual aproximadamente 90% dos candidatos a fármacos que foram bem-sucedidos em estágios pré-clínicos falham ao serem testados em seres humanos, falhando em identificar tratamentos eficazes para cânceres intratáveis. Com isso surge a necessidade de romper os sistemas hegemônicos excessivamente simplificados, como xenotransplantes de linhagens celulares e modelos de camundongos geneticamente modificados (CONNOR; GOLEBIEWSKA & BYRNE, 2024).

O desenvolvimento da medicina de precisão exige modelos laboratoriais que englobem a complexidade e a heterogeneidade tumoral, a fim de minimizar as disparidades genéticas e biológicas. Para que o processo de translação "da bancada para o leito" (*bench-to-bedside*) ocorra satisfatoriamente é indispensável o uso de modelos mais sofisticados, como os ortotópicos e os derivados de pacientes, que integrem o microambiente tumoral humano e considerem os padrões de tratamento clínico (MAHALMANI *et al*., 2022).

Os modelos simplificados como os GEMMs são ineficazes em representar as dife-

renças intra e inter pacientes, uma vez que, as neoplasias humanas raramente são monogênicas. Uma barreira crítica é a modelagem inadequada do microambiente tumoral, essencial para imunoterapias, a exemplo do modelo GL 261 (glioblastoma de rato), que apresenta carga mutacional alta e uma forte resposta inflamatória, um tumor imunologicamente "quente", falhando em representar gliomas humanos tipicamente "frios" e imunossupressores. Essa discrepância biológica conduz a resultados otimistas em laboratório, mas que fracassam em ensaios clínicos finais em humanos (CONNOR; GOLEBIEWSKA & BYRNE, 2024).

Além disso, disparidades moleculares como os locais de ligação de fatores de transcrição entre humanos e ratos diferem entre 41% e 89% em mais de 4.000 genes estudados. Essa lacuna biológica traduz-se em agentes terapêuticos que demonstraram perfis favoráveis de segurança e eficácia em modelos pré-clínicos, mas revelam toxicidades graves ou ausência completa de efeito terapêutico quando administrados a seres humanos. Os diversos fracassos reforçam que os modelos animais, muitas vezes, falham em mimetizar as características moleculares do paciente oncológico (MAK; EVANIEW & GHERT, 2014).

A utilização de modelos pré-clínicos inadequados gera um hiato entre o desenvolvimento de pesquisas e o uso terapêutico dos medicamentos. O desenvolvimento de um fármaco demora em média de 10 a 15 anos e demanda altíssimo investimento financeiro, sendo que a falta de critérios para escolha do modelo pré-clínico resulta muitas vezes no desperdício de recursos. Para mitigar estas falhas, propõe-se a integração de tecnologias emergentes e uma colaboração interdisciplinar complexa que garanta avaliação contínua entre bancada e paciente (MAHALMANI *et al*., 2022).

Barreiras regulatórias e econômicas

A transição da pesquisa básica para a aplicação clínica em oncologia envolve diversas barreiras regulatórias e econômicas que podem dificultar o desenvolvimento e a chegada de novos tratamentos ao mercado. O desenvolvimento de medicamentos oncológicos é um processo longo e complexo, que inclui estudos pré-clínicos, ensaios clínicos em diferentes fases e avaliação por órgãos reguladores. Esse processo exige altos investimentos financeiros e apresenta elevadas taxas de falha durante os testes clínicos. Estudos apontam que o custo para desenvolver um único medicamento contra o câncer pode ser extremamente elevado, refletindo a complexidade científica e os custos envolvidos na condução das pesquisas (PRASAD & MAILANKODY, 2017).

Além dos desafios financeiros, as exigências regulatórias também representam um fator importante nesse processo. Agências reguladoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA), estabelecem critérios rigorosos para avaliar a segurança e a eficácia dos novos medicamentos antes de sua aprovação. Embora essas exigências sejam essenciais para garantir a proteção dos pacientes, elas podem prolongar o tempo necessário para que novas terapias estejam disponíveis na prática clínica (MOON *et al*., 2024).

Nos últimos anos, algumas estratégias regulatórias foram criadas para acelerar o desenvolvimento de medicamentos promissores em oncologia. Entre essas estratégias estão programas de aprovação acelerada e designações especiais para terapias inovadoras, que permitem que determinados tratamentos cheguem mais rapidamente aos pacientes. Essas iniciativas buscam equilibrar a necessidade de avaliação científica rigorosa com a urgência de oferecer novas opções terapêuticas para pessoas com câncer (MOON *et al.,* 2024).

Mesmo com esses avanços, ainda existem desafios relacionados aos custos dos medicamentos e ao acesso dos pacientes às novas terapias. Alguns estudos mostram que, após a aprovação, determinados medicamentos oncológicos geram receitas elevadas em comparação com os investimentos iniciais em pesquisa e desenvolvimento, o que levanta debates sobre preços, acesso e sustentabilidade dos sistemas de saúde. Dessa forma, compreender as barreiras regulatórias e econômicas é fundamental para tornar mais eficiente a transição da pesquisa científica para o cuidado clínico em oncologia (PRASAD & MAILANKODY, 2017).

Questões éticas

A transição das descobertas da pesquisa oncológica da bancada laboratorial para a aplicação clínica é um processo complexo, que abrange desde a experimentação pré-clínica até os ensaios em seres humanos. Nesse contexto, a integração e a incorporação de tecnologias como o sequenciamento de próxima geração e a medicina de precisão trazem desafios éticos únicos que diferem da prática clínica tradicional (FIORE & GOODMAN, 2015).

Entre os principais desafios destaca-se a gestão de grandes volumes de dados genômicos, que podem apresentar implicações médicas e sociais ainda desconhecidas, exigindo, portanto, um arcabouço ético sólido para garantir a autonomia e a beneficência do paciente. Além disso, a transição para a clínica dita a necessidade de processos de consentimento mais robustos e dinâmicos. Na oncologia de precisão, por exemplo, o consentimento deve considerar a possibilidade de achados incidentais, nos quais informações genéticas não relacionadas ao objetivo principal da pesquisa podem ser identificadas (FIORE & GOODMAN, 2015).

A literatura recente sugere que as abordagens tradicionais de autonomia individual vêm sendo questionadas em favor de uma perspectiva mais relacional, que considera o contexto social e os interesses familiares, uma vez que dados genéticos apresentam implicações hereditárias. No âmbito legal e social, o vaza-mento desses dados pode expor o paciente ao risco de discriminação por terceiros, visto que pessoas com alto risco hereditário tornam-se vulneraveis caso suas informações sejam acessadas por organizações com fins lucrativos. Embora existam regulamentações destinadas a prevenir essas discriminações, há receio de que tais medidas ofereçam proteção apenas teórica, nem sempre efetiva na prática, dada a complexidade das bases de dados genômicos compartilhadas e a dificuldade de averiguar incidentes de tratamento injusto (SMIT *et al*., 2024).

Outro aspecto ético imprescindível a ser lembrado no que concerne à pesquisa em oncologia é a equidade de acesso. Ao passo que a pesquisa básica foca na geração de conhecimento, a aplicação clínica deve considerar barreiras estruturais que impedem que populações diversas, a saber, comunidades rurais e minorias étnicas se beneficiem igualmente das inovações (SMIT, 2024).

Sob essa perspectiva, questiona-se até que ponto é válido desviar dados de intervenções de saúde pública para estudos de base molecular e tecnológica, sobrecarregando sistemas de saúde que já operam em subfinanciamento e reforçando privilégios de poucos em vez do benefício coletivo. Dessa forma, a transição da pesquisa para a prática clínica exige não apenas rigor metodológico, mas também colaboração com as comunidades desde o início das pesquisas, a fim de garantir a proteção da privacidade, da confidencialidade e da justiça social ao longo de todo o cuidado ao paciente (FIORE & GOODMAN, 2015).

CONCLUSÃO

A literatura evidencia que a integração entre pesquisa básica e prática clínica é essencial para o avanço da oncologia. O conhecimento das bases moleculares do câncer, aliado ao desenvolvimento de biomarcadores, modelos experimentais e novas tecnologias, tem possibilitado abordagens terapêuticas mais direcionadas. Paralelamente, a evolução dos ensaios clínicos, com protocolos como *basket e umbrella trials*, tem tornado esse processo mais eficiente.

Apesar dos avanços, desafios como a heterogeneidade tumoral, limitações dos modelos pré-clínicos e barreiras regulatórias ainda persistem. Nesse contexto, o fortalecimento da pesquisa translacional é fundamental para ampliar o acesso a terapias mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, M.G. & BESA, P.C. Molecular basis of cancer and clinical applications. Surgical Clinics of North America, v. 80, p. 443-457, 2000. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70146-1.

BANERJEE, S. *et al*. Two decades of advances in clinical oncology – lessons learned and future directions. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 21, p. 771-780, 2024. DOI: 10.1038/s41571-024-00891-7.

BLAY, V. *et al*. High-throughput screening: today's biochemical and cell-based approaches. Drug Discovery Today, v. 25, p. 1807-1821, 2020. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.07.018.

BOUCHERIT, N.; GORVEL, L.; OLIVE, D. 3D tumor models and their use for the testing of immunotherapies. Frontiers in Immunology, v. 11, p. 603640, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603640.

CAO, R. *et al*. Editorial: Translational medicine in the diagnosis and treatment of cancer based on oncogenetics: from bench to bedside. Frontiers in Genetics, v. 14, p. 1210094, 2023. DOI: 10.3389/fgene.2023.1210094.

CONNOR, K.; GOLEBIEWSKA, A.; BYRNE, A.T. Challenging the status quo to improve the translational potential of preclinical oncology studies. Nature Reviews Cancer, v. 25, p. 3-4, 2025. DOI: 10.1038/s41568-024-00645-9.

DAGOGO-JACK, I. & SHAW, A.T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 15, p. 81-94, 2018. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.

DAS, S. *et al*. Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. Sensors, v. 24, p. 37, 2023. DOI: 10.3390/s24010037.

DOUDNA, J.A. The promise and challenge of therapeutic genome editing. Nature, v. 578, p. 229-236, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-1977-y.

DROST, J. & CLEVERS, H. Organoids in cancer research. Nature Reviews Cancer, v. 18, p. 407-418, 2018. DOI: 10.1038/s41568-018-0007-6.

FIORE, R.N. & GOODMAN, K.W. Precision medicine ethics: selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics. Current Opinion in Oncology, v. 28, p. 83-87, 2016. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000264.

GARG, P. *et al*. Next-generation immunotherapy: advancing clinical applications in cancer treatment. Journal of Clinical Medicine, v. 13, p. 6537, 2024. DOI: 10.3390/jcm13206537.

HANAHAN, D. & WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, v. 144, p. 646-674, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

KRETZSCHMAR, K. & CLEVERS, H. Organoids: modeling development and the stem cell niche in a dish. Developmental Cell, v. 38, p. 590-600, 2016. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.08.014.

LUO, H.Y. *et al*. Global alliances in translational cancer research. Cancer Cell, v. 43, p. 581-586, 2025. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.04.005.

MAHALMANI, V. *et al*. Translational research: bridging the gap between preclinical and clinical research. Indian Journal of Pharmacology, v. 54, p. 393-396, 2022. DOI: 10.4103/ijp.IJP_123_22.

MAK, I.W.; EVANIEW, N.; GHERT, M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. American Journal of Translational Research, v. 6, p. 114-118, 2014.

MCGRANAHAN, N. & SWANTON, C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. Cell, v. 168, p. 613-628, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.018.

MOON, H. *et al*. FDA regulatory considerations for oncology drug development. Pharmacology Research & Perspectives, v. 12, p. e1254, 2024. DOI: 10.1002/prp2.1254.

NUNES, A.S. *et al*. 3D tumor spheroids as in vitro models to mimic in vivo human solid tumors resistance to therapeutic drugs. Biotechnology and Bioengineering, v. 116, p. 206-226, 2019. DOI: 10.1002/bit.26819.

PARK, J.J.H. *et al*. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 70, p. 125-137, 2020. DOI: 10.3322/caac.21693.

PARK, J.J.H. *et al*. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. Trials, v. 20, p. 572, 2019. DOI: 10.1186/s13063-019-3664-1.

PRASAD, V. & MAILANKODY, S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. JAMA Internal Medicine, v. 177, p. 1569-1575, 2017. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.3601.

SANCHEZ-VEGA, F. *et al*. Oncogenic signaling pathways in The Cancer Genome Atlas. Cell, v. 173, p. 321-337.e10, 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.035.

SMIT, A.K. *et al*. Ethical, legal, and social issues related to genetics and genomics in cancer: a scoping review and narrative synthesis. Genetics in Medicine, v. 26, p. 101270, 2024. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101270.

WANG, W. *et al*. Metabolomic biomarkers in liquid biopsy: accurate cancer diagnosis and prognosis monitoring. Frontiers in Oncology, v. 14, p. 1331215, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1331215.

WOODCOCK, J. & LAVANGE, L.M. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 62-70, 2017. DOI: 10.1056/NEJMra1510062.

YANG, Q.C.; SUN, H.; SUN, Z.J. Targeting oncogenic signal pathway to improve cancer immunotherapy: insights and perspectives. Biochemical Pharmacology, v. 239, p. 117043, 2025. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117043.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 10

Edição XVIII

OLIGOMETÁSTASE PULMONAR: CONCEITO, DIAGNÓSTICO E AVANÇOS TERAPÊUTICOS

JÚLIA ANDRIELE OLIVEIRA LARA[1]
CAROLINA WIRTTI BALBINOTTI[1]
LETÍCIA FERREIRA ROLIM[1]
CARLOS EDUARDO JUSTEN HUPPES[1]
GABRIEL MALAMAN DOS SANTOS[1]
WILIAN BONOTO DELEVATI[1]

[1]*Discente – Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas – RS.*

Palavras-Chave: *Oligometástase; Câncer de Pulmão; Tratamento Multimodal.*

DOI 10.59290/5833002620

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão permanece como uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, representando um importante problema de saúde pública global. Estima-se que a doença seja responsável por mais de dois milhões de novos casos anuais e aproximadamente 1,8 milhão de mortes por ano, mantendo-se como a neoplasia maligna com maior taxa de mortalidade em escala mundial (SUNG *et al*., 2021). Apesar dos avanços observados nas estratégias diagnósticas e terapêuticas nas últimas décadas, uma parcela significativa dos pacientes ainda é diagnosticada em estágios avançados da doença, frequentemente já apresentando metástases à distância (SIEGEL *et al*., 2023).

Tradicionalmente, a presença de metástases era interpretada como evidência de disseminação sistêmica irreversível, associada a prognóstico desfavorável e manejo terapêutico predominantemente paliativo. Entretanto, observações clínicas e avanços no entendimento da biologia tumoral permitiram reconhecer que nem todos os pacientes com doença metastática apresentam o mesmo comportamento clínico.

Alguns indivíduos apresentam número limitado de lesões metastáticas e evolução mais indolente da doença, sugerindo a existência de um estado intermediário entre doença localizada e doença amplamente disseminada (HELLMAN & WEICHSELBAUM, 1995).

Nesse contexto, foi proposto o conceito de oligometástase, caracterizado pela presença de um número restrito de focos metastáticos potencialmente passíveis de tratamento local com intenção curativa ou de controle prolongado da doença. Esse modelo biológico tem sido amplamente investigado em diferentes neoplasias sólidas, incluindo o câncer de pulmão, no qual estratégias terapêuticas direcionadas às lesões metastáticas vêm demonstrando resultados promissores em pacientes cuidadosamente selecionados (ASHWORTH *et al*., 2014; ASHLEY & GOMEZ, 2020).

Nos últimos anos, o avanço das técnicas de estadiamento por imagem, particularmente a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT), permitiu maior precisão na detecção de metástases, contribuindo para a identificação mais adequada de pacientes com doença oligometastática (DE LEYN *et al*., 2014). Paralelamente, o desenvolvimento de modalidades terapêuticas loco-regionais altamente precisas, como a cirurgia torácica minimamente invasiva e a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), ampliou significativamente as possibilidades de tratamento para esses pacientes.

Além disso, a introdução de terapias sistêmicas mais eficazes, incluindo terapias-alvo direcionadas a alterações moleculares específicas e imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico, transformou o manejo do câncer de pulmão avançado. A integração entre essas abordagens sistêmicas e estratégias de tratamento local direcionadas às metástases tem sido objeto de crescente investigação, com evidências sugerindo potencial benefício em termos de sobrevida e controle da doença (PALMA *et al*., 2019; GOMEZ *et al*., 2016).

Diante desse cenário, o conceito de oligometástase passou a ocupar papel central na oncologia torácica contemporânea, estimulando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas no manejo multidisciplinar e na individualização do tratamento. O avanço das técnicas diagnósticas e terapêuticas tem permitido identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar de intervenções locais direcionadas às metástases, associadas ou não ao tratamento sistêmico, com potencial impacto posi-

tivo na sobrevida e no controle da doença (PALMA *et al*., 2019; GOMEZ *et al*., 2016).

O objetivo deste estudo foi revisar e discutir os principais aspectos relacionados à oligometástase no câncer de pulmão, incluindo seus fundamentos biológicos, critérios diagnósticos, estratégias terapêuticas e as evidências clínicas disponíveis na literatura científica.

MÉTODO

Tipo de estudo

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura científica acerca da oligometástase no câncer de pulmão. Esse tipo de abordagem metodológica permite reunir, analisar e discutir criticamente evidências disponíveis na literatura especializada, possibilitando a síntese do conhecimento atual sobre determinado tema, bem como a identificação de lacunas e perspectivas futuras para pesquisa e prática clínica. A revisão narrativa foi escolhida por permitir análise ampla e aprofundada de diferentes aspectos relacionados à oligometástase pulmonar, incluindo fundamentos biológicos, diagnóstico, estratégias terapêuticas e resultados clínicos descritos na literatura.

Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados amplamente reconhecidas na área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science e Cochrane Library*. Essas bases foram selecionadas por reunirem periódicos científicos de alto impacto e ampla relevância na área da oncologia, cirurgia torácica e pneumologia.

Para a identificação dos estudos relevantes, foram utilizados descritores controlados e palavras-chave relacionadas ao tema, combinados por meio de operadores booleanos. Entre os principais termos utilizados destacam-se: "*oligometastatic lung cancer*", "*oligometastasis*", "*metastasis-directed therapy", "pulmonary metastasectomy", "stereotactic body radiotherapy", "SBRT", "lung metastases" e "oligoprogression*". As estratégias de busca incluíram combinações entre esses termos, utilizando os operadores AND e OR, a fim de ampliar a sensibilidade da pesquisa e identificar o maior número possível de estudos relevantes.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos na presente revisão estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares que abordassem aspectos relacionados à oligometástase no câncer de pulmão. Entre os tipos de estudos considerados elegíveis destacam-se ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos retrospectivos, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas relevantes.

Foram priorizados artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa, disponíveis na íntegra, com foco em aspectos clínicos, terapêuticos ou biológicos da doença oligometastática pulmonar. Também foram considerados estudos clássicos amplamente citados na literatura, mesmo quando publicados anteriormente ao período de busca definido.

Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso isolados, artigos com metodologia pouco clara ou com escassa relevância para o tema central da pesquisa.

Período de análise da literatura

A seleção dos estudos contemplou publicações majoritariamente entre os anos de 2000 e 2024, período marcado por importantes avanços no entendimento da biologia tumoral, no desenvolvimento de terapias-alvo, na introdução da imunoterapia e no aprimoramento das técnicas de radioterapia estereotáxica e cirurgia torácica minimamente invasiva. Entretanto, estudos clássicos que contribuíram para a definição do conceito de oligometástase também foram incluídos, independentemente do ano de

publicação, devido à sua relevância histórica e científica.

Análise e síntese dos dados

Após a identificação dos estudos potencialmente relevantes, foi realizada leitura crítica dos títulos e resumos para avaliação inicial da pertinência ao tema proposto. Em seguida, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, com extração das informações mais relevantes relacionadas à definição de oligometástase, critérios de seleção de pacientes, estratégias terapêuticas loco-regionais e sistêmicas, bem como desfechos clínicos reportados, incluindo controle local da doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

As informações obtidas foram organizadas e sintetizadas de forma descritiva, buscando integrar diferentes evidências disponíveis na literatura científica. A análise crítica dos estudos permitiu discutir aspectos fundamentais do manejo da doença oligometastática no câncer de pulmão, bem como destacar avanços recentes e possíveis perspectivas futuras na área da oncologia torácica. Nesse processo, priorizaram-se evidências clínicas relevantes e diretrizes internacionais relacionadas ao manejo da doença oligometastática no câncer de pulmão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura científica evidencia expansão significativa do interesse acadêmico acerca da doença oligometastática no câncer de pulmão nas últimas décadas. Esse crescimento reflete o reconhecimento de que determinados pacientes com número limitado de metástases apresentam comportamento clínico distinto daquele observado na doença amplamente disseminada. Nesse contexto, estudos clínicos, cirúrgicos e translacionais têm buscado caracterizar fatores prognósticos, mecanismos biológicos e estratégias terapêuticas mais eficazes para esse subgrupo de pacientes.

A busca bibliográfica identificou inicialmente mais de mil registros potencialmente relevantes. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos estudos prospectivos, séries retrospectivas, revisões sistemáticas e metanálises. Observou-se heterogeneidade na definição de oligometástase, sendo mais frequentemente considerada a presença de número limitado de metástases (geralmente até três a cinco lesões) distribuídas em poucos órgãos, conforme proposto por Hellman & Weichselbaum (1995). Apesar dessa variabilidade, há consistência na identificação de pacientes que podem se beneficiar de abordagens terapêuticas multimodais com intenção de controle prolongado da doença.

Distribuição anatômica das metástases

A distribuição anatômica das metástases em pacientes com câncer de pulmão oligometastático apresenta padrão relativamente consistente. O sistema nervoso central é o sítio mais frequentemente acometido, correspondendo a aproximadamente 40% a 50% dos casos, o que se relaciona à biologia tumoral e à capacidade de disseminação hematogênica para o tecido cerebral (PATCHELL *et al*., 1990).

Outros sítios comuns incluem glândulas adrenais, pulmão contralateral, ossos e fígado. As metástases adrenais, em particular, podem representar manifestação isolada da doença, configurando cenário potencialmente tratável com intenção curativa. Já as lesões pulmonares contralaterais impõem desafio diagnóstico importante, especialmente na distinção entre metástase e segundo tumor primário, sendo a análise histopatológica e molecular fundamental nesse contexto (PASTORINO *et al*., 2011).

Bases biológicas e moleculares da oligometástase

A compreensão da oligometástase baseia-se na hipótese de que a progressão tumoral ocorre em um espectro biológico contínuo, no qual al-

guns tumores apresentam capacidade metastática limitada. Esse conceito, inicialmente proposto por Hellman & Weichselbaum (1995), sugere a existência de um fenótipo de disseminação limitada dentro do espectro da progressão tumoral.

A disseminação metastática envolve múltiplas etapas complexas, incluindo invasão local, intravasação, sobrevivência na circulação, extravasação e colonização de tecidos distantes. Em tumores oligometastáticos, acredita-se que uma ou mais dessas etapas ocorram de maneira menos eficiente, resultando em número limitado de lesões detectáveis.

Microambiente tumoral e disseminação metastática

O microambiente tumoral exerce papel fundamental na modulação da progressão metastática. Componentes como fibroblastos associados ao tumor, células endoteliais, matriz extracelular e células do sistema imunológico influenciam diretamente a capacidade de invasão e colonização tumoral.

Processos como angiogênese, remodelação da matriz extracelular e secreção de mediadores inflamatórios contribuem para a formação de nichos metastáticos. Além disso, a vigilância imunológica pode limitar a expansão de micrometástases, mantendo algumas lesões em estado de dormência por períodos prolongados.

Biomarcadores prognósticos

A identificação de biomarcadores associados ao comportamento oligometastático representa área de crescente interesse. Estudos demonstram que perfis específicos de expressão gênica e assinaturas de microRNA podem estar relacionados à menor capacidade de disseminação tumoral (LUSSIER *et al*., 2011).

Além disso, fatores clínicos como número limitado de metástases, intervalo livre de doença prolongado, bom estado funcional e ausência de comprometimento linfonodal mediastinal estão consistentemente associados a melhor prognóstico.

Critérios de seleção de pacientes

A adequada estratificação de pacientes é fundamental para o sucesso das abordagens terapêuticas na oligometástase. Os critérios mais utilizados incluem presença de número limitado de metástases (geralmente até três a cinco lesões), controle do tumor primário, bom estado funcional e ausência de progressão sistêmica após terapia inicial.

Pacientes que atendem a esses critérios apresentam maior probabilidade de benefício com estratégias terapêuticas agressivas de controle local.

Papel da cirurgia no tratamento da oligometástase pulmonar

A cirurgia desempenha papel central no manejo de pacientes com doença oligometastática, especialmente quando é possível realizar a ressecção completa do tumor primário e das lesões metastáticas. O avanço no entendimento da biologia tumoral permitiu reconsiderar o papel da cirurgia em pacientes com doença metastática limitada.

Estudos demonstram que a metastasectomia pulmonar pode resultar em taxas de sobrevida global em cinco anos entre 30% e 50%, superiores às observadas com tratamento exclusivamente sistêmico (PASTORINO *et al*., 2011). A indicação cirúrgica deve considerar número de lesões, possibilidade de ressecção completa, controle do tumor primário e estado clínico do paciente.

Metástases adrenais isoladas podem ser tratadas com adrenalectomia, com potencial benefício em sobrevida (TANVETYANON *et al*., 2008). Da mesma forma, a ressecção de metástases cerebrais associada à radioterapia adjuvante demonstrou melhora no controle local e

na sobrevida em pacientes selecionados (PATCHELL *et al*., 1990).

Apesar dos resultados promissores, a maioria das evidências deriva de estudos retrospectivos, sendo necessária interpretação cautelosa. A abordagem cirúrgica deve ser integrada a estratégias multimodais e discutida em contexto multidisciplinar.

Radioterapia ablativa estereotáxica

A radioterapia ablativa estereotáxica (SBR T) representa alternativa eficaz ao tratamento cirúrgico em pacientes com contraindicações operatórias. Essa técnica permite administração de altas doses de radiação com elevada precisão, alcançando taxas de controle local superiores a 80% (CHANG *et al*., 2014; PALMA *et al*., 2019).

Além disso, apresenta menor morbidade e maior conveniência, sendo amplamente utilizada em diferentes cenários clínicos. Estudos clínicos demonstram benefício da terapia local de consolidação, incluindo SBRT, na sobrevida livre de progressão (GOMEZ *et al*., 2016).

Estratégias terapêuticas e tomada de decisão no manejo da oligometástase pulmonar

O manejo da oligometástase no câncer de pulmão tem evoluído significativamente nas últimas décadas, passando de uma abordagem predominantemente paliativa para um modelo terapêutico multimodal, que integra estratégias sistêmicas e tratamentos locais com potencial de controle prolongado da doença e, em casos selecionados, intenção curativa. Esse paradigma é sustentado pelo reconhecimento de que pacientes com número limitado de metástases (geralmente até três a cinco lesões) podem apresentar comportamento biológico distinto, permitindo intervenções terapêuticas mais agressivas e direcionadas (HELLMAN & WEICHSELBAUM, 1995; PALMA *et al*., 2019).

As diretrizes internacionais mais recentes reconhecem o papel do tratamento local radical em pacientes cuidadosamente selecionados com doença oligometastática, enfatizando a importância da integração entre cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas no planejamento terapêutico (ESMO, 2023). Nesse contexto, a escolha da estratégia ideal depende de uma série de fatores clínicos, radiológicos e biológicos, incluindo número e localização das metástases, status do tumor primário, perfil molecular tumoral, resposta ao tratamento sistêmico inicial e condições clínicas do paciente.

A cirurgia e a radioterapia ablativa estereotáxica (SBRT) constituem os principais pilares do tratamento local. A ressecção cirúrgica das lesões metastáticas, quando factível, permite obtenção de controle local completo e tem sido associada a melhores desfechos em termos de sobrevida em pacientes selecionados (PASTORINO *et al*., 2011). Entretanto, a elegibilidade cirúrgica depende da possibilidade de ressecção completa com margens livres, da localização das lesões e do risco operatório individual.

Por sua vez, a SBRT representa alternativa terapêutica altamente eficaz para pacientes com contraindicações cirúrgicas ou em situações nas quais a cirurgia não é tecnicamente viável. Essa modalidade permite a administração de altas doses de radiação com grande precisão, alcançando taxas de controle local superiores a 80% em diferentes sítios metastáticos (CHANG *et al*., 2014; PALMA *et al*., 2019). Além disso, apresenta vantagens importantes, como menor morbidade, tratamento ambulatorial e recuperação mais rápida.

No contexto das metástases cerebrais, a radiocirurgia estereotáxica tem sido amplamente utilizada como estratégia eficaz para lesões únicas ou número limitado de metástases intracranianas, proporcionando elevado controle local e preservação da função neurológica. Em

casos selecionados, a associação com ressecção cirúrgica pode ser considerada, especialmente em lesões sintomáticas ou de maior volume (PATCHELL *et al*., 1990).

Além das abordagens locais, o tratamento sistêmico permanece componente fundamental no manejo da doença oligometastática. A quimioterapia citotóxica tradicional continua sendo amplamente utilizada, particularmente em pacientes sem alterações moleculares específicas. No entanto, o avanço da medicina de precisão tem transformado o cenário terapêutico, com o desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas a mutações genéticas específicas, como EGFR e rearranjos de ALK, proporcionando respostas mais duradouras e melhor perfil de toxicidade.

A imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, especialmente aqueles direcionados às vias PD-1/PD-L1, também revolucionou o tratamento do câncer de pulmão avançado, demonstrando impacto significativo na sobrevida global. A combinação entre imunoterapia e tratamentos locais tem sido objeto de intensa investigação, com evidências sugerindo efeito sinérgico potencial, possivelmente relacionado à modulação da resposta imune sistêmica induzida pela radiação.

A tomada de decisão terapêutica deve ser baseada em avaliação clínica abrangente e individualizada. O estadiamento inicial completo é etapa essencial e deve incluir exames de imagem de alta sensibilidade, como tomografia computadorizada de tórax e abdome, ressonância magnética cerebral e PET-CT, permitindo avaliação precisa do número e da distribuição das lesões metastáticas. Essa etapa é fundamental para confirmar o estado oligometastático e excluir doença disseminada subclínica.

Além do número de metástases, é importante considerar a possibilidade de micrometástases não detectáveis pelos métodos convencionais. Nesse sentido, a resposta à terapia sistêmica inicial pode atuar como importante marcador biológico. Pacientes que apresentam resposta objetiva ou estabilidade da doença após tratamento sistêmico são considerados candidatos mais adequados para intervenções locais com intenção de consolidação, conforme demonstrado em estudos clínicos (GOMEZ *et al*., 2016).

A discussão multidisciplinar constitui elemento central na definição da estratégia terapêutica. A participação integrada de oncologistas clínicos, cirurgiões torácicos, radioterapeutas, radiologistas e patologistas permite avaliação mais precisa das opções terapêuticas disponíveis, considerando riscos, benefícios e preferências do paciente.

Outro aspecto relevante refere-se à sequência terapêutica ideal. Em muitos casos, a terapia sistêmica inicial é utilizada como estratégia de seleção, permitindo identificar pacientes com doença biologicamente mais favorável. Após essa etapa, intervenções locais podem ser empregadas como terapia de consolidação, visando erradicar focos residuais de doença e prolongar o controle clínico.

Após a realização do tratamento, o seguimento clínico e radiológico rigoroso é indispensável. A monitorização periódica com exames de imagem permite detecção precoce de recorrência ou progressão, possibilitando intervenções terapêuticas adicionais em tempo oportuno. Em alguns casos, novos episódios de oligoprogressão podem ser tratados novamente com abordagens locais, reforçando o caráter dinâmico do manejo da doença.

Adicionalmente, técnicas minimamente invasivas, como ablação percutânea por radiofrequência ou micro-ondas, têm sido exploradas como alternativas em pacientes não elegíveis para cirurgia ou radioterapia, especialmente em lesões localizadas em pulmão e fígado. Embora

ainda com menor nível de evidência, essas abordagens ampliam o arsenal terapêutico disponível.

Em conjunto, o manejo da oligometástase pulmonar deve ser compreendido como um processo dinâmico e individualizado, no qual a integração entre diferentes modalidades terapêuticas desempenha papel fundamental. A seleção criteriosa de pacientes, aliada à adequada sequência de tratamento e à abordagem multidisciplinar, constitui a base para otimização dos desfechos clínicos.

Dessa forma, o avanço contínuo das terapias sistêmicas, associado ao aprimoramento das técnicas de tratamento local e ao melhor entendimento da biologia tumoral, tende a consolidar o papel das estratégias multimodais no manejo do câncer de pulmão oligometastático, ampliando as perspectivas de controle da doença e sobrevida em pacientes cuidadosamente selecionados (ESMO, 2023; GOMEZ *et al*., 2016; PALMA *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

O conceito de oligometástase representa uma importante mudança de paradigma no entendimento da progressão do câncer de pulmão. A identificação de um estado intermediário entre a doença localizada e a doença amplamente metastática ampliou de maneira significativa as possibilidades terapêuticas, permitindo considerar abordagens com potencial curativo em um grupo selecionado de pacientes. Nesse contexto, o avanço no conhecimento da biologia tumoral, aliado ao aprimoramento dos métodos diagnósticos e ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, tem contribuído de forma decisiva para a evolução do manejo clínico dessa condição.

O aprimoramento das técnicas de imagem possibilitou maior precisão no estadiamento e na detecção precoce de metástases limitadas, favorecendo a identificação de pacientes que podem se beneficiar de tratamentos locais direcionados. Paralelamente, o desenvolvimento de modalidades terapêuticas como a radioterapia estereotáxica e as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas ampliou de maneira expressiva as opções de controle local da doença, com resultados promissores em termos de sobrevida e qualidade de vida. Esses avanços refletem a crescente incorporação de tecnologias de alta precisão no tratamento oncológico e reforçam o papel das abordagens multimodais no manejo da doença oligometastática.

A cirurgia torácica mantém papel fundamental no tratamento da oligometástase pulmonar em pacientes criteriosamente selecionados. A possibilidade de ressecção completa das lesões metastáticas, associada ao controle adequado do tumor primário e ao bom estado clínico do paciente, tem sido consistentemente associada a melhores desfechos oncológicos em diversas séries clínicas. Nesse cenário, a integração entre cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas modernas tem permitido o desenvolvimento de estratégias terapêuticas cada vez mais abrangentes e individualizadas, ampliando as perspectivas de controle da doença em estágios previamente considerados exclusivamente paliativos.

Entretanto, a adequada seleção de pacientes permanece como um dos principais desafios no manejo da doença oligometastática. A avaliação criteriosa de fatores clínicos, radiológicos e biológicos, aliada à discussão em ambiente multidisciplinar, constitui elemento essencial para a definição da melhor estratégia terapêutica em cada caso. A complexidade inerente ao comportamento biológico do câncer de pulmão exige, portanto, uma abordagem integrada e baseada em evidências, capaz de equilibrar de forma adequada os potenciais benefícios e riscos das diferentes modalidades de tratamento.

Apesar dos avanços observados nas últimas décadas, ainda persistem lacunas importantes no conhecimento científico acerca do tratamento ideal da oligometástase no câncer de pulmão. A realização de estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados será fundamental para estabelecer critérios mais precisos de indicação terapêutica, bem como para definir o papel específico de cada modalidade de tratamento dentro das estratégias multimodais atualmente empregadas.

Dessa forma, o manejo da oligometástase pulmonar deve ser compreendido como um campo dinâmico e em contínua evolução, no qual a integração entre avanços científicos, inovação tecnológica e abordagem multidisciplinar representa elemento essencial para otimizar os resultados clínicos. Nesse contexto, espera-se que o aprofundamento das pesquisas em medicina de precisão e caracterização molecular tumoral permita identificar de forma mais acurada os pacientes que realmente se beneficiarão de intervenções terapêuticas mais agressivas. A incorporação de biomarcadores prognósticos e preditivos, associada ao desenvolvimento contínuo de terapias-alvo e imunoterapias, tende a ampliar as possibilidades de controle da doença e aprimorar a individualização do tratamento. Assim, futuras investigações clínicas e translacionais deverão contribuir para consolidar protocolos terapêuticos mais bem definidos e fortalecer a integração entre cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas no manejo do câncer de pulmão oligometastático.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHLEY, S. & GOMEZ, D.R. Oligometastatic disease: biological basis and therapeutic implications. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 17, p. 765, 2020. DOI: 10.1038/s41571-020-0416-3.

ASHWORTH, A.B. *et al*. A systematic review of oligometastatic non-small-cell lung cancer: implications for local therapy. Journal of Clinical Oncology, v. 32, p. 3489, 2014. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.7412.

CHANG, J.Y. *et al*. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage non-small-cell lung cancer: results of a prospective phase II study. The Lancet Oncology, v. 15, p. 1109, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70363-6.

DE LEYN, P. *et al*. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 45, p. 787, 2014. DOI: 10.1093/ejcts/ezu028.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology, v. 34, p. 339, 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.

GOMEZ, D.R. *et al*. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre randomized controlled phase II study. The Lancet Oncology, v. 17, p. 1672, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.

HELLMAN, S. & WEICHSELBAUM, R.R. Oligometastases. Journal of Clinical Oncology, v. 13, p. 8, 1995. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.

LUSSIER, Y.A. *et al*. MicroRNA expression characterizes oligometastasis. PLoS ONE, v. 6, p. e28650, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0028650.

PALMA, D.A. *et al*. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers (SABR-COMET): results of a randomized phase II trial. The Lancet, v. 393, p. 2051, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30788-0.

PASTORINO, U. *et al*. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, v. 113, p. 37, 1997. DOI: 10.1016/S0022-5223(97)70397-0.

PATCHELL, R.A. *et al*. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. The New England Journal of Medicine, v. 322, p. 494, 1990. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802.

SIEGEL, R.L. *et al*. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 73, p. 17, 2023. DOI: 10.3322/caac.21763.

SUNG, H. *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 71, p. 209, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TANVETYANON, T. *et al*. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. Journal of Clinical Oncology, v. 26, p. 1142, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2091.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 11

Edição XVIII

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NO BRASIL: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA POR FAIXA ETÁRIA E REGIÃO EM 10 ANOS

BIANCA FULAS DENARDI[1]
CÉSAR AUGUSTO DOS SANTOS VIEIRA[1]
JÚLIA MASSIGNAN MADALOZZO[1]
ANALISSA VICTORIA SOUZA FERRAZ[1]
BRENDHA DE MATTOS FERREIRA[2]
EDUARDO BARDEMAKER DAL PAZ[1]
LARA FELICIANO POTRICH[1]
LEONARDO DOS SANTOS BARBOSA[1]
MARIA EDUARDA BRUSCH SILVEIRA[2]
MARIA EDUARDA TELLES DE CARVALHO[2]
MARIANA DE ALMEIDA CARNEIRO[1]
REBECCA MARQUES MARTINS LIMA DE OLIVEIRA[1]
RYAN ROCHA FLEISCHER[2]
VINÍCIUS MAFFACIOLI MOREIRA DA SILVA[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
[2]Discente – Enfermagem da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-Chave: *Câncer; Colo de Útero; Epidemiologia.*

DOI 10.59290/9022333160

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero configura-se como um importante problema de saúde pública, especialmente em países de média e baixa renda, onde se concentram as maiores taxas de incidência e mortalidade. Globalmente, essa neoplasia ocupa a quarta posição entre os cânceres mais frequentes em mulheres, com aproximadamente 662 mil novos casos anuais e cerca de 348 mil óbitos, evidenciando sua elevada carga de doenças (INCA, 2021; IARC, 2022). No Brasil, o cenário não difere substancialmente, sendo o câncer do colo do útero o terceiro mais incidente entre mulheres, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, com estimativa de aproximadamente 19.310 casos novos por ano no triênio 2026–2028 (INCA, 2025).

A mortalidade associada a essa neoplasia permanece elevada e reflete importantes fragilidades no sistema de saúde. Em 2023, foram registrados mais de 7.200 óbitos por câncer do colo do útero no país, com taxas que permanecem significativas quando comparadas a países com maior desenvolvimento socioeconômico (INCA, 2025). Além disso, observa-se que a mortalidade aumenta progressivamente com a idade, sendo rara em mulheres jovens e concentrando-se principalmente a partir da quarta década de vida, com maior impacto entre 25 e 64 anos, faixa etária economicamente ativa (INCA, 2023). Esse padrão evidencia o caráter insidioso da doença, que apresenta evolução lenta e potencialmente prevenível ao longo de anos.

A distribuição do câncer do colo do útero no Brasil apresenta marcadas desigualdades regionais, refletindo diferenças no acesso aos serviços de saúde, nas condições socioeconômicas e na organização das políticas de rastreamento. As regiões Norte e Nordeste concentram as maiores taxas de incidência, com valores que superam a média nacional, enquanto Sul e Sudeste apresentam menores taxas relativas, embora com números absolutos elevados (INCA, 2025). Esse cenário evidencia a coexistência de distintos perfis epidemiológicos no país.

Do ponto de vista etiológico, o câncer do colo do útero está diretamente relacionado à infecção persistente por tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV), sendo uma neoplasia com alto potencial de prevenção por meio de estratégias bem estabelecidas, como a vacinação e o rastreamento citopatológico e molecular (INCA, 2021). Apesar disso, uma parcela significativa dos casos ainda é diagnosticada em estágios avançados, o que contribui para piores desfechos clínicos e maior mortalidade. Tal realidade reforça a existência de lacunas na cobertura e na efetividade das ações de prevenção e controle.

Além disso, o comportamento epidemiológico da doença ao longo das diferentes faixas etárias evidencia uma dinâmica particular: a infecção pelo HPV ocorre frequentemente em mulheres jovens, porém o desenvolvimento do câncer invasivo ocorre anos ou décadas depois, o que configura uma importante janela de oportunidade para intervenção. Entretanto, a persistência de altas taxas de incidência e mortalidade indica falhas na detecção precoce e no acompanhamento adequado das lesões precursoras, especialmente em populações mais vulneráveis.

Diante desse contexto, torna-se evidente que o câncer do colo do útero permanece como uma doença evitável, porém ainda amplamente incidente e letal no Brasil, refletindo desigualdades estruturais e desafios na implementação de políticas públicas efetivas. Assim, o objetivo deste estudo foi a análise epidemiológica dessa neoplasia, considerando sua distribuição por faixa etária e região ao longo do tempo, é fundamental para a compreensão de seus padrões de ocorrência e para o direcionamento de estratégias de controle mais eficazes.

MÉTODO

O presente capítulo trata-se de um estudo epidemiológico observacional, de caráter retrospectivo e descritivo acerca da morbimortalidade associada ao câncer de colo de útero no Brasil ao longo dos últimos 10 anos. A pesquisa teve como objetivo analisar o perfil das internações hospitalares e dos óbitos, definidos pelas variáveis "faixa etária" e "região geográfica", relacionados a essa neoplasia, buscando identificar padrões epidemiológicos e possíveis variações na distribuição dos eventos ao longo do período analisado.

Os dados analisados são de característica secundária e foram obtidos por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), utilizando a base do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS), dispensando a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa. Foram selecionados os registros de internações hospitalares e óbitos atribuídos a neoplasia maligna de colo de útero-código C53 pela Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (CID-10) - entre os meses de dezembro/2015 a dezembro/2025.

Posteriormente, os dados foram separados em tabelas de acordo com os critérios supracitados- faixa etária e região geográfica- a partir das quais foi realizada a análise e definição de seus resultados, tanto em números absolutos quanto em frequências relativas. Por fim, esses achados foram interpretados à luz da literatura científica disponível, com o intuito de contribuir para o entendimento do comportamento epidemiológico do câncer de colo do útero no Brasil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados obtidos a partir da plataforma DATASUS, no período de 2015 a 2025, evidencia padrões consistentes na distribuição do câncer de colo do útero no Brasil, ao mesmo tempo em que expõe desigualdades importantes relacionadas à idade e às condições socioeconômicas das diferentes regiões do país.

Segundo a **Tabela 11.1**, no que se refere à taxa de mortalidade, observa-se uma concentração significativa de óbitos nas faixas etárias mais avançadas. Mulheres entre 70 e 79 anos apresentaram taxa de mortalidade de 19,04%, enquanto aquelas com 80 anos ou mais atingiram 27,07%, totalizando juntas 46,11% das mortes registradas. Esse padrão pode ser explicado por uma série de fatores, entre eles, destacam-se a maior presença de comorbidades, a menor tolerância a terapias mais agressivas e, principalmente, o diagnóstico tardio. Além disso, mulheres idosas frequentemente apresentam menor adesão aos programas de rastreamento, o que contribui para que a doença seja identificada em estágios mais avançados (INCA, 2023; OMS, 2022).

Ainda em relação à mortalidade, a taxa observada na faixa etária de 5 a 9 anos foi de 12,50%, sendo necessário um aprofundamento a fim de compreender esse número. Apesar de se tratar de um número muito pequeno, a ocorrência de casos de câncer de colo do útero nesta idade é incomum. Esse achado pode estar relacionado a inconsistências nos registros, diagnósticos equivocados ou situações clínicas raras. Assim, reforça-se a importância da qualidade dos sistemas de informação em saúde para garantir análises epidemiológicas mais precisas e de um acompanhamento médico das mulheres desde cedo, garantindo uma saúde integral e observando eventuais mudanças que ocorrerem no corpo que podem ser diagnosticadas o quanto antes, o que permite um tratamento mais eficaz.

Por um outro lado, as internações em faixas etárias pediátricas são raras, o que reforça o entendimento de que o câncer de colo do útero é resultado de um processo multifatorial e pro-

gressivo, associado à exposição prolongada a fatores de risco ao longo da vida.

Tabela 11.1 Tabela da taxa mortalidade segundo faixa etária

Faixa etária	Taxa mortalidade
Total	**10,83**
5 a 9 anos	12,50
10 a 14 anos	1,54
15 a 19 anos	4,24
20 a 29 anos	6,40
30 a 39 anos	7,26
40 a 49 anos	8,64
50 a 59 anos	11,99
60 a 69 anos	14,56
70 a 79 anos	19,04
80 anos e mais	27,07

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da plataforma DATASUS.

Um aspecto central para compreender a evolução do câncer de colo do útero é sua forte associação com a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), a qual é amplamente estabelecida na literatura científica, sendo considerada uma das relações causais mais bem definidas na oncologia. Estima-se que aproximadamente 95% dos casos de câncer de colo de útero estejam diretamente relacionados à infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV. Dentre esses, os subtipos HPV-16 e HPV-18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos em nível mundial, contudo, além do tipo de HPV, o envolvimento da resposta imune humana também é importante na progressão e regressão do câncer cervical.

A progressão de uma infecção inicial para lesões precursoras e, posteriormente, para o câncer é um processo lento, que pode levar anos ou até décadas, conforme pode-se verificar nas tabelas. Esse intervalo representa uma janela importante para intervenção por meio de rastreamento e tratamento de lesões pré-neoplásicas. Dessa forma, a elevada mortalidade observada, especialmente em idosas, reflete falhas ao longo dessa linha de cuidado, seja na prevenção primária (vacinação), secundária (rastreamento) ou no acesso ao tratamento adequado.

Ademais, a progressão da infecção pelo HPV para o câncer não depende exclusivamente de fatores virais. Aspectos como resposta imunológica do hospedeiro, outras infecções simultâneas, tabagismo e, principalmente, determinantes sociais da saúde influenciam diretamente esse processo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as determinantes sociais da saúde podem ser definidas como “as circunstâncias nas quais as pessoas nascem, crescem, trabalham, vivem, e envelhecem, e o amplo conjunto de forças e sistemas que moldam as condições da vida cotidiana. Essas forças e sistemas incluem sistemas e políticas econômicas, agendas de desenvolvimento, normas sociais, políticas sociais e sistemas políticos”. Nesse sentido, populações com menor acesso a serviços de saúde apresentam maior probabilidade de infecção persistente, menor cobertura vacinal e menor adesão ao rastreamento, o que contribui para o diagnóstico tardio e pior prognóstico.

Dessa forma, a carcinogênese do câncer de colo do útero deve ser compreendida como um processo multifatorial, que envolve não apenas a ação direta do HPV, mas também uma complexa interação entre fatores biológicos, comportamentais e socioeconômicos. No contexto brasileiro, essa interação se torna ainda mais perceptível, diante das desigualdades regionais que impactam diretamente o acesso à prevenção, ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado.

No que diz respeito às internações hospitalares, o padrão observado difere daquele encontrado para mortalidade. Na **Tabela 11.2**, perce-

be-se que a maior concentração de hospitalizações ocorre entre mulheres adultas, com ênfase para a faixa etária de 40 a 49 anos, que apresentou o maior número absoluto de internações (69.563). Além disso, mulheres entre 30 e 59 anos correspondem a aproximadamente 71% de todas as hospitalizações. Esse perfil está de acordo com o comportamento epidemiológico da doença, que tende a se manifestar clinicamente após anos de infecção persistente pelo HPV.

Quando se compara os números de internação e taxa de mortalidade, é possível notar que mulheres jovens (20 a 39 anos) apresentam maior frequência de internações, contudo, suas taxas de mortalidade são relativamente baixas. Esse cenário sugere que, nesse grupo, o diagnóstico ocorre em fases mais precoces, quando as chances de tratamento eficaz são maiores. Em contrapartida, mulheres acima de 60 anos apresentam menor número de internações, porém maior mortalidade, indicando que o diagnóstico frequentemente ocorre em estágios mais avançados da doença.

Tabela 11.2 Tabela de internações segundo faixa etária

Faixa etária	Internações	Porcentagem
Total	**249.813**	**100 %**
1 a 4 anos	11	0,004 %
5 a 9 anos	8	0,003 %
10 a 14 anos	65	0,026 %
15 a 19 anos	330	0,132 %
20 a 29 anos	14.619	5,852 %
30 a 39 anos	56.146	22,475 %
40 a 49 anos	69.563	27,846 %
50 a 59 anos	51.330	20,547 %
60 a 69 anos	34.948	13,990 %
70 a 79 anos	17.315	6,931 %
80 anos e mais	5.478	2,193 %

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da plataforma DATASUS.

Nesse sentido, o atraso no diagnóstico é um dos principais fatores associados à progressão do câncer de colo do útero. Lesões precursoras, quando não identificadas e tratadas, podem evoluir para formas invasoras mais agressivas, reduzindo significativamente as chances de cura do paciente. Diversos estudos apontam que barreiras no acesso aos serviços de saúde, baixa cobertura de rastreamento e falta de informação contribuem diretamente para esse atraso, especialmente em populações mais vulneráveis (ARBYN *et al.*, 2020).

Os dados da **Tabela 11.3** também revelam diferenças importantes quando se compara as regiões do Brasil. Observa-se que a região Sudeste concentra a maior proporção de casos, correspondendo a 39,45% do total nacional, seguida pelo Nordeste (26,26%) e pela região Sul (19,12%). Em contrapartida, as regiões Norte e Centro-Oeste apresentam menores participações, com 7,77% e 7,39%, respectivamente, evidenciando uma distribuição desigual dos casos no território brasileiro. Embora a maior concentração no Sudeste possa ser parcialmente explicada pela maior densidade populacional e melhor estrutura dos serviços de saúde, a elevada participação da região Norte sugere a influência de desigualdades socioeconômicas.

Tabela 11.3 Tabela de internações segundo região

Região	Internações	Porcentagem
Total	**249.843**	**100 %**
Norte	19.410	7,77 %
Nordeste	65.621	26,26 %
Sudeste	98.571	39,45 %
Sul	47.773	19,12 %
Centro-Oeste	18.468	7,39 %

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da plataforma DATASUS.

Regiões com menor desenvolvimento socioeconômico tendem a apresentar menor aces-

so a serviços de prevenção, como vacinação contra o HPV e exames de rastreamento. Ademais, fatores como menor escolaridade, dificuldades geográficas de acesso e limitações na infraestrutura de saúde contribuem para o diagnóstico tardio e, consequentemente, para piores desfechos clínicos. Esse cenário reforça que o câncer de colo do útero não é apenas uma questão clínica, mas também social, refletindo desigualdades estruturais no sistema de saúde brasileiro (INCA, 2023).

Apesar dessas diferenças regionais, observa-se um padrão relativamente homogêneo no que se refere à faixa etária de maior ocorrência da doença, sendo o grupo de 40 a 49 anos o mais prevalente em todas as regiões. Esse dado reforça a importância de estratégias de rastreamento voltadas para mulheres nessa faixa etária, sem negligenciar, entretanto, a continuidade do cuidado nas idades mais avançadas.

CONCLUSÃO

O câncer de colo de útero permanece como um relevante problema de saúde pública no Brasil, com impacto significativo em morbimortalidade ao longo do período analisado neste capítulo. É perceptível que a mortalidade associada à essa neoplasia se concentra, predominantemente, em mulheres idosas, acima de 70 anos, e que as internações hospitalares, por sua vez, destacam-se entre mulheres de 40 e 49 anos, período no qual a doença tende a manifestar-se clinicamente após anos em processo de carcinogênese. Esse padrão sugere que, embora o diagnóstico possa ocorrer em fases tratáveis em parte das pacientes, ainda há significativa ocorrência de detecção tardia da doença, fator diretamente associado a piores desfechos clínicos.

Em termos regionais, foram identificadas disparidades importantes entre diferentes regiões do Brasil, influenciadas por determinantes sociais da saúde, como escolaridade, renda, acesso à atenção primária e cobertura de estratégias preventivas, tais como vacinação contra o HPV e rastreamento citopatológico.

A forte associação entre a infecção persistente pelo HPV e o câncer de colo uterino é conhecida e inegável, e reforça o papel central das estratégias de prevenção primária e secundária na saúde das mulheres brasileiras. Os achados deste estudo corroboram com essa hipótese e destacam a necessidade de fortalecimento das políticas públicas voltadas à prevenção, ao diagnóstico precoce e ao acesso equitativo ao tratamento, possibilitando a intervenção em diferentes etapas do processo saúde-doença e, por consequência, a redução da morbimortalidade e dos gastos do sistema público de saúde com uma neoplasia manejável, mas acima disso, evitável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARBYN, M. *et al*. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet Global Health, v. 8, p. e191–e203, 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: câncer do colo do útero. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/saude. Acesso em: 18 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS). Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/. Acesso em: 17 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Controle do câncer do colo do útero: conceito e magnitude. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude. Acesso em: 18 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa. Acesso em: 18 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/mortalidade. Acesso em: 18 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Síntese de resultados e comentários – estimativa de câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios. Acesso em: 18 mar. 2026.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Determinantes sociais da saúde: o que é DSS. Rio de Janeiro: Fiocruz, [s.d.]. Disponível em: https://dssbr.ensp.fiocruz.br/o-que-e/. Acesso em: 17 mar. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil. Acesso em: 17 mar. 2026.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC, 2022. Disponível em: https://gco.iarc.fr. Acesso em: 18 mar. 2026.

KUSAKABE, M. *et al*. Carcinogênese e manejo do câncer cervical associado ao papilomavírus humano. International Journal of Clinical Oncology, v. 28, n. 8, p. 965–974, 2023. DOI: 10.1007/s10147-023-02337-7

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Cervical cancer. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer. Acesso em: 17 mar. 2026.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 12

Edição XVIII

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: TÉCNICAS E AVANÇOS RECENTES NO CÂNCER

BRUNA ELIS MARTINY[1]
BRUNO BOEIRA CASTIEL[2]
FERNANDO AUGUSTO SIUTA DOS SANTOS[3]
GIULIA SCAIN[3]
ISABELA ALICIA FINK[3]
JÉSSICA MEAZZA BOHNENBERGER[3]
KAROLAINE APARECIDA BORBA LOPES[4]
LAURA FORTES GRIEBELER[1]
LÍVIA RADAJESKI CARDOSO[5]
MARIANA WEREMEIER WEBER[3]
MARTINA BRESSANI DE SÁ[3]
MILENA SALVADOR MARTINS[3]
PEDRO DYTZ MARIN[3]
SOLANA DE MELO[2]
STÉPHANIE KLEIN BRUM[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
[2]Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
[3]Discente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
[4]Discente - Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
[5]Discente - Fisioterapia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-Chave: *Transplante de Medula Óssea; Células-Tronco Hematopoiéticas; Neoplasias Hematológicas.*

DOI 10.59290/0930921022

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), coloquialmente conhecido como transplante de medula óssea, consolidou-se como estratégia terapêutica fundamental no manejo de neoplasias hematológicas, especialmente leucemias agudas e síndromes mielodisplásicas. Seu impacto na sobrevida e no controle dessas doenças é bem estabelecido, sobre-tudo em contextos de alto risco, nos quais terapias convencionais apresentam eficácia limitada. Evidências recentes demonstram que o TCTH pode aumentar significativamente a sobrevida global e reduzir taxas de recidiva em comparação à quimioterapia isolada, inclusive em populações tradicionalmente sub-representadas, como pacientes idosos (RUSSELL *et al.*, 2022).

Entretanto, trata-se de um procedimento complexo, associado a complicações relevantes, como toxicidade do condicionamento, infecções e doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), o que impulsionou o desenvolvimento de estratégias para otimizar sua relação risco-benefício. Nesse contexto, regimes de condicionamento de intensidade reduzida mantêm benefícios clínicos, como melhora da sobrevida global e livre de doença, além de ampliarem a elegibilidade ao transplante em pacientes com maior fragilidade clínica (SCOTT *et al.*, 2021; RUSSELL *et al.*, 2022). Ainda assim, observa-se maior mortalidade não relacionada à recidiva em determinados cenários, ressaltando a necessidade de melhor seleção de pacientes (RUSSELL *et al.*, 2022).

A limitação de doadores totalmente compatíveis também estimulou a expansão de modalidades alternativas. O transplante haploidêntico tem se mostrado uma opção viável e segura, com resultados não inferiores — e, em alguns casos, superiores — em sobrevida global e livre de doença, além de permitir acesso mais rápido ao procedimento (CHO *et al.*, 2020). De forma complementar, estratégias como o transplante haplo-cord têm demonstrado melhora dos desfechos clínicos, incluindo maior sobrevida e menor recaída, possivelmente relacionadas ao aumento do efeito enxerto-contra-leucemia e à reconstituição imunológica mais eficiente (LI *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2024).

Avanços recentes incluem ainda abordagens de engenharia imunológica e manipulação do enxerto, como depleção seletiva de linfócitos e infusão de células NK, associadas à rápida reconstituição imunológica e melhores resultados de sobrevida, especialmente em pacientes pediátricos de alto risco (NAIK *et al.*, 2024). Além disso, estratégias aprimoradas de profilaxia da GVHD, como o uso de ciclofosfamida pós-transplante (PTCY), têm reduzido a mortalidade não relacionada à recidiva sem comprometer o controle da doença (BORDAT, 2026).

Nesse cenário em constante evolução, o TC TH vem sendo progressivamente integrado a terapias celulares avançadas e à medicina de precisão, ampliando suas aplicações no tratamento oncológico. Apesar dos avanços, persistem desafios relacionados à heterogeneidade dos protocolos, à seleção ideal de pacientes e à padronização terapêutica (RUSSELL *et al.*, 2022).

Assim, esta revisão objetiva sintetizar as evidências disponíveis de forma crítica e atualizada, contribuindo para a compreensão do papel do TCTH na prática oncológica contemporânea e para a identificação de perspectivas vigentes e vindouras na área.

MÉTODOS

Este estudo baseia-se em uma revisão integrativa da literatura, fundamentada no levantamento e na análise crítica de dados secundários. Essa abordagem tem como objetivo identificar, reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as novas técnicas e os avanços

do TCTH no contexto do tratamento oncológico.

O desenvolvimento da revisão ocorreu em etapas sucessivas, incluindo a definição do tema e a elaboração da questão de pesquisa, a busca dos estudos, a extração dos dados, a análise dos estudos incluídos com posterior interpretação e discussão dos resultados, e, por fim, a apresentação da revisão. A identificação dos estudos foi realizada por meio de buscas nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, *Cochrane Library* e LILACS. Foram utilizados, para busca dos artigos no PubMed, a combinação de descritores controlados (MeSH) e termos livres relacionados a neoplasias, transplante de células-tronco hematopoéticas e técnicas recentes.

A estratégia de busca utilizada no PubMed foi ("*Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "bone marrow transplantation" OR HSCT OR "hematopoietic stem cell transplant*") AND ("Neoplasms"[Mesh] OR cancer OR leukemia OR lymphoma OR "multiple myeloma") AND (haploidentical OR "post-transplant cyclophosphamide" OR PTCy OR "reduced intensity conditioning" OR RIC OR "graft manipulation" OR "gene therapy" OR "CAR-T" OR "chimeric antigen receptor*"). Ao realizar a busca no PubMed, os seguintes filtros foram aplicados para realizar uma triagem inicial: humanos; adultos (≥18 anos); idioma: inglês; período: 2021–2026; tipos de estudo: ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos comparativos. A estratégia de busca foi adaptada para a *Cochrane Library*, resultando em: (*neoplasm* OR cancer OR leukemia OR lymphoma) AND ("hematopoietic stem cell transplantation" OR HSCT) AND (haploidentical OR cyclophosphamide OR conditioning OR CAR T OR "gene therapy*"). Para a base de dados LILACS, utilizou-se descritores DeCS para a estratégia de busca: (*cancer OR neoplasm OR leukemia OR lymphoma) AND ("hematopoietic stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR HSCT*).

O levantamento bibliográfico foi conduzido em março 2026, e foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos publicados em inglês entre 2021 e 2026; estudos em seres humanos; estudos envolvendo pacientes adultos (>18 anos) com neoplasias malignas com indicação TCTH, incluindo leucemias, linfomas, mieloma múltiplo, síndromes mielodisplásicas, tumores sólidos em protocolos com TCTH; estudos que investiguem técnicas recentes e avanços no TC TH, incluindo transplante haploidêntico, protocolos RIC/PTCy, manipulação de enxerto/fontes celulares, novas terapias para DECH ou terapias celulares associadas (ex: CAR-T); ensaio clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais (coorte ou caso-controle) ou estudos comparativos. A fim de assegurar transparência e rigor metodológico, o processo de seleção dos estudos foi conduzido e reportado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

A análise dos estudos foi conduzida com o objetivo de responder à seguinte questão de pesquisa: “Quais são os principais avanços e técnicas recentes no Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) para o tratamento de neoplasias malignas em adultos?”. O processo de seleção dos artigos ocorreu de forma escalonada, iniciando-se pela triagem de títulos e resumos para pré-seleção, seguida da leitura integral dos textos para confirmação da elegibilidade. Inicialmente, os estudos incluídos foram sistematizados em um quadro síntese, contemplando o delineamento dos estudos, os tipos de transplante empregados e suas comparações, assim como seus desfechos. Em seguida, os achados foram organizados de forma

comparativa, permitindo integrar e sistematizar os principais avanços tecnológicos e clínicos na área.

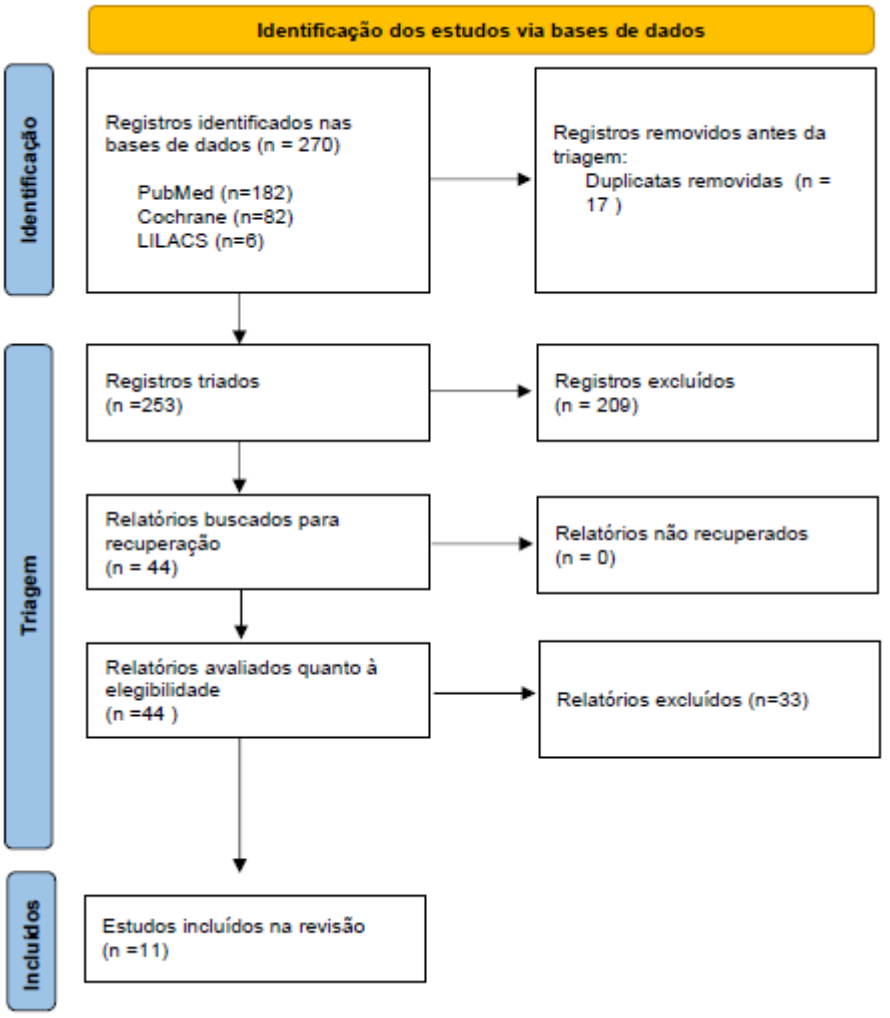
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial nas bases de dados, por meio da aplicação da estratégia de busca previamente estruturada, resultou em 270 registros (182 no PubMed/MEDLINE, 82 na *Cochrane Library* e 6 na LILACS). Após a remoção de 17 duplicatas, restaram 253 artigos que prosseguiram para a fase de triagem e avaliação de elegibilidade.

Para garantir o rigor metodológico na seleção, a leitura e avaliação dos títulos e resumos dos artigos foram realizadas por dois avaliadores independentes. Os artigos em que houve discordância entre os avaliadores foram encaminhados a um terceiro avaliador para a decisão final.

Ao término desse processo, 11 artigos foram selecionados para compor a análise final. O fluxo detalhado das etapas de identificação, exclusão e inclusão dos estudos encontra-se descrito no fluxograma PRISMA apresentado na **Figura 12.1**, enquanto as principais características e resultados dos estudos incluídos são apresentados na **Tabela 12.2**.

Figura 12.1 Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.



Legenda: O fluxograma detalha as etapas de identificação, triagem e inclusão de estudos.

Tabela 12.2 Quadro de estudos incluídos na revisão integrativa

Nº	Título do estudo	Autor/Ano	Tipo de estudo	Intervenção	Comparação	Principais resultados
1	*Haploidentical vs matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia in remission: a prospective comparative study*	Cho, *et al* (2020)	Estudo clínico prospectivo, aberto e com randomização biológica	Transplante Haploidêntico	Transplante com doador não aparentado totalmente compatível (MUD)	Sobrevida global em 3 anos: MUD 57% | Haplo 73% Sobrevida livre de doença: MUD: 53% | Haplo: 67% Taxa de recorrência: MUD: 21% | Haplo 20%
2	*Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes—Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial*	Scott *et al* (2021)	Ensaio clínico randomizado prospectivo de fase III	Condicionamento de intensidade reduzida (RIC)	Condicionamento mieloablativo (MAC)	Sobrevida global em 4 anos: MAC: 62,9% | RIC: 49,5% Sobrevida livre de doença: MAC: 54,4% | RIC: 41% Taxa de recorrência: MAC: 15,8% | RIC: 48,3%
3	*Sequential Transplantation of Haploidentical Stem Cell and Unrelated Cord Blood With Using ATG/PTCY Increases Survival of Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies*	Li *et al* (2021)	Ensaio Clínico Prospectivo	Transplante haplo-cord (haploidêntico + sangue de cordão umbilical)	Transplante com sangue de cordão umbilical isolado (single UCBT)	Sobrevida global em 2 anos: Haplo-cord TCTH: 67,3% Cordão Isolado: 61,6% Sobrevida livre de doença: Haplo-cord HSCT: 65,2% Cordão Isolado: 56,6% Taxa de recorrência: Haplo-cord TCTH= 11,7% Cordão Isolado = 22,8%
4	*Outcomes of older patients aged 60 to 70 years undergoing reduced intensity transplant for acute myeloblastic leukemia: results of the NCRI acute myeloid leukemia 16 trial*	Russel *et al* (2022)	Coorte prospectiva comparativa dentro de um ensaio clínico.	Transplante alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (RIC)	Tratamento apenas com quimioterapia	Sobrevida global em 5 anos: Transplante RIC: 37% | Quimioterapia 20% Sobrevida livre de doença: Transplante RIC: 32% | Quimioterapia apenas 13% Taxa de recorrência: RIC 34% | Quimioterapia apenas 77%

5	*Haploidentical hematopoietic cell transplantation with or without an unrelated cord blood unit for adult acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial*	Zhou *et al* (2024)	Ensaio clínico prospectivo multicêntrico, randomizado, de fase 3	TCTH haploidêntico de cordão umbilical	TCTH haploidêntico	Sobrevida global em 3 anos: Haplo-cord TCTH: 80,5% | Haplo-TCTH: 67,8% Sobrevida livre de doença: Haplo-cord TCTH: 6,6% | Haplo-TCTH: 17,9% Taxa de recorrência: Haplo-cord TCTH: 12,1% | Haplo-TCTH: 13,3
6	*A phase 2 trial of a "sandwich" strategy: Sequential CD22/CD19 chimeric antigen receptor T-cells therapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia*	Quian *et al* (2024)	Ensaio clínico de Fase 2 (estudo prospectivo)	Estratégia "sandwich": CAR-T CD19/CD22 sequencial + auto-HSCT + CAR-T	Transplante alogênico (allo-HSCT) – controle externo	Taxa de recorrência: estratégia "sandwich": 24% | Transplante alogênico 19%
7	*Comparative outcomes of various transplantation platforms, highlighting haploidentical transplants with post-transplantation cyclophosphamide for adult T-cell leukaemia/lymphoma*	Yoshimitsu *et al* (2024)	Estudo retrospectivo de coorte	Transplante alogênico haploidêntico com profilaxia de GVHD usando ciclofosfamida pós-transplante (PTCY)	Transplante com doador aparentado compatível (MRD), não aparentado compatível (MUD) ou sangue de cordão umbilical (CBT)	Sobrevida global em 2 anos: PTCY: 48,1% | MRD: 48,8% | MUD: 48,4% | CBT: 34,6% Taxa de recorrência: PTCY: 37,1% | MRD 47,5% | MUD 33,9% | CBT: 45,1%
8	*Anti-CD30 CAR T cells as consolidation after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in patients with high-risk CD30+ lymphoma: a phase 1 study*	Grover *et al* (2024)	Ensaio clínico não randomizado prospectivo de fase I	Infusão de células CAR-T anti-CD30 após transplante autólogo (ASCT)	Não houve grupo comparador, estudo conduzido em braço único	A sobrevida global dos pacientes não foi atingida durante o acompanhamento mediano de 48,2 meses.
9	*Memory T-cell enriched haploidentical transplantation with NK cell addback results in promising long-term outcomes: a phase II trial*	Naik *et al* (2024)	Ensaio clínico não randomizado prospectivo de fase II	Haplo-HCT com depleção de CD45RA+ e infusão de células NK (condicionamento sem TBI/seroterapia)	Não houve grupo comparador, estudo conduzido em braço único	Sobrevida global: Coorte total em 3 anos: 72,5% Sobrevida livre de doença: Coorte total em 3 anos: 62,2% Taxa de recorrência: Coorte total em 3 anos: 26,8%

10	*Similar Outcome With Haploidentical, Matched Sibling, or Matched Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Patients With Adverse-Risk TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Comparative Study From the Global Committee and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*	Ru *et al* (2025)	Estudo retrospectivo comparativo multicêntrico	Transplante haploidêntico (Haplo-TCTH)	Transplante com doador aparentado compatível (MSD) ou não aparentado compatível (MUD)	Taxa de recorrência: 54.2%, independente do tipo de doador.

Legenda: Artigos selecionados para revisão com detalhamento metodológico e principais desfechos

Aspectos Conceituais e Fisiopatológicos

O transplante de células-tronco (TCTH) fundamenta-se na substituição do sistema medular doente por células progenitoras capazes de restaurar a hematopoiese e reconstituir a imunidade do hospedeiro. Trata-se de uma intervenção que integra regeneração medular e interação imunológica entre enxerto e receptor (CHO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021).

As neoplasias hematológicas caracterizam-se por expansão clonal de células progenitoras com desregulação da proliferação e apoptose, levando à substituição da hematopoiese normal e à persistência de doença residual. Alterações genéticas associadas à instabilidade genômica contribuem para resistência terapêutica e risco de recaída, justificando o TCTH como estratégia de controle da doença (SCOTT *et al.*, 2021; RUSSELL *et al.*, 2022).

Do ponto de vista conceitual, distinguem-se o transplante autólogo e o alogênico. O autólogo apresenta menor risco imunológico, porém sem efeito antitumoral direto. O alogênico, por sua vez, introduz um novo sistema imune capaz de reconhecer células neoplásicas residuais, configurando o efeito enxerto-contra-leucemia, central no tratamento de doenças de alto risco (SCOTT *et al.*, 2021).

A fisiopatologia do TCTH depende do equilíbrio entre erradicação tumoral e regulação imunológica. A compatibilidade HLA influencia o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), decorrente da ativação de linfócitos T do doador. Esses mesmos mecanismos participam do efeito antitumoral, exigindo modulação da resposta imune (LI *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2024).

As principais indicações incluem leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfomas agressivos e mieloma múltiplo. A leucemia mieloide aguda destaca-se no transplante alogênico devido à alta taxa de recaída com quimioterapia isolada, enquanto o mieloma múltiplo permanece como principal indicação de transplante autólogo. Em linfomas agressivos, o transplante é utilizado principalmente em recaídas (RUSSELL *et al.*, 2022).

Avanços recentes incluem modulação do enxerto e uso de células NK, associados a melhor reconstituição imunológica e menor incidência de GVHD (NAIK *et al*., 2024). Estratégias como o transplante haplo-cord também demonstram melhores desfechos e menor taxa de recaída (LI *et al.*, 2021; RUSSELL *et al.*, 2022).

Técnicas e plataformas de transplantes

O transplante haploidêntico consolidou-se como uma alternativa imediata e viável ao doador não aparentado compatível (MUD), especialmente para pacientes que necessitam urgentemente do procedimento. CHO *et al* comprovaram a não inferioridade dessa técnica em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em remissão, apresentando uma sobrevida global superior de 73% em três anos frente aos 57% observados com doadores MUD. Mesmo em cenários de alto risco genético, como na presença da mutação TP53, o transplante haploidêntico mostrou-se uma opção segura. Contudo, este último estudo ressalta que a troca do doador isoladamente não anula o prognóstico desfavorável dessa mutação, sendo urgente a integração de novas terapias-alvo pré e pós-transplante para melhorar os resultados clínicos (RU *et al.*, 2025; CHO *et al.*, 2020).

A evolução dessas técnicas permitiu o desenvolvimento da estratégia "haplo-cord", que combina a rapidez de enxertia do doador haploidêntico com a diversidade imunológica do sangue de cordão umbilical (UCB). Zhou *et al.* demonstraram que essa co-infusão em adultos com LMA eleva a sobrevida global para 80,5% em três anos, potencializando o efeito enxerto-

contra-leucemia e reduzindo drastica-mente as taxas de recidiva. Na mesma linha, Zhou *et al.* evidenciaram que essa abordagem sequencial, aliada ao uso de ciclofosfamida pós-transplante (PTCY), reduz a mortalidade em doenças recidivantes ou refratárias e apresenta resultados promissores especificamente para pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (ZHOU *et al.*, 2024).

A superioridade clínica da técnica haplocord foi reforçada por LI *et al*., que observaram uma sobrevida global de 67,3% em dois anos comparada a 61,6% no transplante de cordão isolado. Nessa modalidade, o enxerto haploidêntico atua como uma "ponte mieloide inicial", garantindo uma recuperação hematológica significativamente mais rápida de neutrófilos e plaquetas, o que reduz as taxas de septicemia. Além disso, o regime de condicionamento com baixas doses de ATG e PTCY minimiza a incidência de GVHD grave, enquanto a ação sinérgica das células imunes dos dois enxertos distintos amplia o efeito GVL, tornando-a uma alternativa eficaz para pacientes com neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias (LI *et al.*, 2021).

Regimes de condicionamento

O regime de condicionamento, etapa inicial do transplante, visa a redução da carga tumoral e a imunossupressão do receptor para permitir a enxertia. Regimes mieloablativos (MAC) promovem destruição intensa da medula óssea, resultando em maior controle da doença, porém à custa de elevada toxicidade sistêmica. Em pacientes de 18 a 65 anos, o MAC associa-se a uma sobrevida global em quatro anos de 62,9%, sobrevida livre de doença de 54,4% e menor taxa de recorrência (15,8%) (SCOTT *et al.*, 2021). Em contrapartida, regimes de intensidade reduzida (RIC) preservam parcialmente a função medular e apresentam menor toxicidade inicial, transferindo parte do controle tumoral para o efeito imunológico do enxerto-contra-leucemia. Embora o RIC amplie a elegibilidade ao transplante, especialmente em idosos, ele apresenta um risco de recaída superior (48,3%), evidenciando uma dependência mais acentuada da vigilância imunológica do doador para o controle da doença (RUSSELL *et al.*, 2022).

Dessa forma, a escolha do condicionamento deve ser individualizada, estabelecendo um equilíbrio entre a reserva funcional e o risco de recidiva. O regime mieloablativo permanece o padrão-ouro para a população jovem com Leucemia Mieloide Aguda, enquanto o de intensidade reduzida consolidou-se como alternativa para idosos por oferecer sobrevida superior à quimioterapia convencional (RUSSELL *et al.*, 2022; SCOTT *et al.*, 2021).

Prevenção da GVHD e otimização do transplante

A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD) caracteriza-se como uma complicação inflamatória do transplante de células-tronco, na qual as células imunológicas do doador reconhecem o organismo do hospedeiro como estranho. O tratamento convencional para esta condição frequentemente inclui o uso de globulina anti-timócito (ATG), visando induzir uma imunossupressão ampla e não específica (SIDDIQUI *et al.*, 2019). Entretanto, o uso de ciclofosfamida pós-transplante (PTCY) tem se consolidado como uma estratégia profilática superior em transplantes de doadores não aparentados. Dados comparativos indicam que o grupo receptor de PTCY apresenta resultados significativamente melhores, com uma sobrevida global de 78,7% e sobrevida livre de doença de 78,4%, superando o grupo tratado com ATG, cujas taxas de sobrevida global variam entre 56,5% (altas doses) e 64,8% (baixas doses) (BORDAT, 2026).

Essa abordagem modifica o paradigma fisiopatológico do transplante ao permitir maior flexibilidade na escolha de doadores e expandir o acesso ao procedimento haploidêntico, reduzindo complicações imunológicas sem comprometer o controle da neoplasia. A integração da PTCY com doses reduzidas de ATG, como observado em estratégias de transplante sequencial, favorece uma reconstituição imunológica distinta, caracterizada por uma proporção maior de células T CD4+ e uma recuperação mais lenta de células T CD8+ nos meses iniciais, de forma que essa combinação estratégica não apenas mitiga o risco de GVHD grave, mas também potencializa o efeito enxerto-contra-leucemia (BORDAT, 2026).

Inovações e terapias celulares

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) tem sido transformado pela integração de imunoterapias celulares inovadoras, como o uso de células CAR-T direcionadas ao CD30 e a estratégia "sanduíche" com infusões sequenciais de CAR-T (CD22/CD19). Grover *et al*. (2024) demonstraram que a infusão de células CAR-T direcionadas ao antígeno CD30 pós-transplante autólogo é segura e apresenta toxicidade mínima, alcançando uma sobrevida livre de progressão de 73% em dois anos para pacientes com linfoma de Hodgkin. Complementarmente, a abordagem de Qian *et al*. para pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda de células B com cromossomo Filadélfia negativo utilizou a combinação de CAR-T e transplante autólogo para atingir uma sobrevida global de 97% em dois anos e remissão completa de doença residual mínima em 100% dos pacientes (GROVER *et al.*, 2024; QIAN *et al.*, 2024).

A evolução das plataformas de transplante também inclui a estratégia sequencial "*haplocord*", que combina células haploidentitárias com sangue de cordão umbilical sob profilaxia de ATG em baixas doses e ciclofosfamida pós-transplante (PTCY). Esta técnica utiliza o enxerto haploidêntico como uma ponte mieloide inicial para garantir a rápida recuperação hematológica, enquanto as células do cordão umbilical potencializam o efeito enxerto-contra-leucemia (GVL), reduzindo as taxas de recidiva. Estudos indicam que essa modalidade competitiva de enxertos resulta em uma sobrevida global de 67,3% em dois anos e é particularmente eficaz para pacientes com neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias (LI *et al.*, 2021).

No cenário pediátrico, Naik *et al.* evidenciaram que o uso de enxertos haploidênticos enriquecidos com células T de memória e células NK acelera a reconstituição imunológica e mitiga a toxicidade sistêmica. Esse novo arranjo terapêutico obteve uma sobrevida global de 92% e sobrevida livre de eventos de 88% em três anos. Em conjunto, essas inovações redefinem o manejo de neoplasias de alto risco ao equilibrar o controle rigoroso da carga tumoral com um perfil de segurança superior, reduzindo a incidência de complicações graves como a GVH D aguda e infecções oportunistas (NAIK *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Conforme os achados mencionados, o acesso ao transplante deixou de ser limitado pela compatibilidade HLA com a emergência do transplante haploidêntico, deixando de ser visto apenas como uma estratégia de resgate de alta toxicidade para se consolidar como uma plataforma de imunoterapia de precisão. Destaca-se a redução da mortalidade relacionada ao transplante e, principalmente, a maior rapidez de acesso ao doador. Essa mudança de paradigma proporciona uma vantagem decisiva: tempo para transplante. Em casos de LMA em que o

risco de recaída durante a espera é alto, tal abordagem favorece um bom prognóstico.

Além disso, o avanço com o papel do PTCY viabilizou o transplante haploidêntico em larga escala, mantendo o efeito enxerto/leucemia (G VL) e reduzindo GVHD grave e a mortalidade não relacionada à recaída. Desse modo, o transplante haploidêntico deixou de ser uma alternativa isolada e passou a ser estratégia de primeira linha viável e alicerce para a integração de terapias celulares avançadas, com potencial de grande impacto na saúde pública.

Apesar de apresentar heterogeneidade de respostas clínicas e custos elevados para a implementação das tecnologias, o transplante de células-tronco hematopoiéticas surge como grande pilar na prática oncológica global, estabelecendo protocolos cada vez mais individualizados e menos agressivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORDAT, J. Post-transplant cyclophosphamide improves survival compared to antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor stem cell transplantation. Haematology, [s. l.], v. 111, ed. 2, p. 546-557, fev. 2026. DOI: 10.3324/haematol.2026.123456.

CHO, B-S. *et al*. Haploidentical vs matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia in remission: A prospective comparative study. American Journal of Hematology, [s. l.], v. 96, p. 89-109, 9 set. 2020. DOI: 10.1002/ajh.25876.

GROVER, N. S. *et al*. Anti-CD30 CAR T cells as consolidation after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in patients with high-risk CD30+ lymphoma: a phase 1 study. The Lancet Haematology, [s. l.], v. 11, ed. 5, p. 358-367, maio 2024. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00045-7.

LI, H. *et al*. Sequential Transplantation of Haploidentical Stem Cell and Unrelated Cord Blood With Using ATG/PTCY Increases Survival of Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies. Frontiers in Immunology, [s. l.], v. 12, n. 733326, p. 1-13, nov. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733326.

NAIK, S. *et al*. Memory T-cell enriched haploidentical transplantation with NK cell addback results in promising long-term outcomes: a phase II trial. Journal of Hematology & Oncology, [s. l.], v. 17, n. 50, p. 2-17, 27 jun. 2024. DOI: 10.1186/s13045-024-01567-9.

QIAN, C-S. *et al*. A phase 2 trial of a “sandwich” strategy: Sequential CD22/CD19 chimeric antigen receptor T-cells therapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome–negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer, [s. l.], v. 131, ed. 22, nov. 2025. DOI: 10.1002/cncr.34987.

RU, Y. *et al*. Similar Outcome With Haploidentical, Matched Sibling, or Matched Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Patients With Adverse-Risk TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Comparative Study From the Global Committee and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. American Journal of Hematology, [s. l.], v. 100, ed. 12, p. 2220-2229, 10 set. 2025. DOI: 10.1002/ajh.27123.

RUSSELL, N. H. *et al*. Outcomes of older patients aged 60 to 70 years undergoing reduced intensity transplant for acute myeloblastic leukemia: results of the NCRI acute myeloid leukemia 16 trial. Haematologica, [s. l.], n. 7, ed. 107, p. 1518-1527, jul. 2022. DOI: 10.3324/haematol.2022.280123.

SIDDIQUI, S. *et al*. Anti-thymocyte globulin in haematology: Recents developments. Indian Journal of Medical Research, [s. l.], v. 150, ed. 3, p. 221-227, set. 2019. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1234_19.

SCOTT, B. L. *et al*. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes—Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. Transplantation and Cellular Therapy, [s. l.], v. 27, ed. 6, p. 483-488, jun. 2021. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.012.

YOSHIMITSU, M. *et al*. Comparative outcomes of various transplantation platforms, highlighting haploidentical transplants with post-transplantation cyclophosphamide for adult T-cell leukaemia/lymphoma. British Journal of Haematology, [s. l.], v. 206, ed. 1, p. 235-249, 19 out. 2024. DOI: 10.1111/bjh.19123.

ZHOU, B. *et al*. Haploidentical hematopoietic cell transplantation with or without an unrelated cord blood unit for adult acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 9, n. 1, p. 108, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01820-5.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 13

Edição XVIII

DIAGNÓSTICO MOLECULAR EM HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA

MARIA GIULIA DE SOUZA MOURA[1]
JUSSARA AZEVEDO GOLÇALVES DE GODOI RODRIGUES[1]
YASMIN TAREK ALI ABDEL AZIZ[1]
LEANDRO SANTANA DE OLIVEIRA[1]
BRUNO ROGÉRIO DE SOUZA3
GABRIELA NOVAES RODRIGUES DA SILVA[1]
MARIA CAROLINA DE ALMEIDA GRANJEIRO2
YASMIN ALENCAR SILVA IVANOSKI[1]
ANA FLÁVIA MOREIRA FIORILLO[1]
NATALLYA SALES BARBOSA[1]
JOÃO GUILHERME DIAS VICTOR HOLANDA[1]
GABRIEL FERREIRA DE JESUS MALTA[1]
MARCELA FRUET DIAS[1]
YANE PINHO NASCIMENTO[1]
GABRIEL HENRIQUE DE SOUZA ALVES GLÓRIA[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[2]Graduado/Egresso – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[3]Docente – Secretaria de saúde do Distrito Federal/UnB.

Palavras-Chave: *Sequenciamento Genético; Terapias-Alvo; Análises Genômicas.*

DOI 10.59290/0060412239

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o avanço das tecnologias biomoleculares tem promovido mudanças significativas na forma como diversas doenças são diagnosticadas, classificadas e tratadas. Entre essas enfermidades, destacam-se as neoplasias hematológicas, grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações genéticas e moleculares que afetam a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células do sistema hematopoético. A compreensão dessas alterações tornou-se essencial para o aprimoramento das estratégias diagnósticas e terapêuticas, permitindo uma abordagem cada vez mais precisa e individualizada dos pacientes (CHATTERJEE *et al.*, 2024; KWON *et al.*, 2023).

Historicamente, o diagnóstico das malignidades hematológicas baseava-se predominantemente em análises morfológicas, exames laboratoriais convencionais e estudos citogenéticos clássicos. Entretanto, tais métodos, embora fundamentais, apresentam limitações na identificação de alterações genéticas específicas e na detecção de subclones celulares associados à progressão da doença ou à resistência terapêutica. Nesse contexto, as técnicas de diagnóstico molecular surgiram como ferramentas essenciais para complementar as abordagens tradicionais, ampliando a capacidade de identificar mutações, rearranjos cromossômicos e outras alterações genéticas relacionadas à patogênese dessas doenças (LESTRINGANT *et al*., 2024; ZHAO *et al*., 2025).

O desenvolvimento de tecnologias como a reação em cadeia da polimerase (PCR), o sequenciamento de nova geração (NGS) e outras metodologias baseadas em análise genômica possibilitaram avanços importantes na hematologia e na oncologia. Essas ferramentas permitem não apenas a detecção precoce de alterações moleculares associadas às neoplasias, mas também contribuem para a estratificação prognóstica e para a seleção de terapias-alvo, favorecendo a implementação da chamada medicina de precisão. Além disso, o monitoramento molecular da doença residual mínima tem se mostrado uma estratégia fundamental para avaliar a resposta ao tratamento e identificar precocemente possíveis recidivas (TEIXEIRA *et al*., 2023; ROSENQUIST *et al*., 2023).

Paralelamente, a incorporação de abordagens baseadas em grandes conjuntos de dados biológicos, como estudos genômicos e outros dados "ômicos", tem ampliado a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nas malignidades hematológicas. Esses avanços tecnológicos possibilitam a identificação de novos biomarcadores diagnósticos, prognósticos e terapêuticos, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas (GOLESTAN *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender o papel das técnicas de diagnóstico molecular na identificação e no manejo das neoplasias hematológicas. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar, por meio de revisão da literatura, a importância das técnicas de diagnóstico molecular na detecção, classificação prognóstica e direcionamento terapêutico das malignidades hematológicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período do mês de março de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed/ Medline, SciELO e BVS. Foram utilizados os descritores DeCS em inglês: "*Molecular Diagnostic Techniques" e "Hematologic Malignancies*", combinados com o operador booleano "AND". Desta busca foram encontrados 356 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos (2021-2026) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, priorizando estudos do tipo revisão, livros, meta-análises e revisão sistemática, disponibilizados gratuitamente e na íntegra. Excluiu-se então os artigos duplicados, os que não abordavam diretamente a proposta estudada, os que apresentavam baixa qualidade metodológica e os que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, 8 artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados tanto de forma descritiva como em tabelas abordando técnicas de diagnóstico molecular e biomarcadores, bem como sua relevância na onco-hematologia e as questões éticas envolvidas.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise das evidências disponíveis demonstra que as técnicas de diagnóstico molecular ampliaram de forma expressiva a capacidade de identificação de alterações genéticas associadas às neoplasias hematológicas e aos tumores sólidos (ROSENQUIST *et al.*, 2023). Nos distúrbios hematológicos malignos, a detecção de rearranjos cromossômicos e mutações somáticas específicas mostrou-se determinante para a classificação diagnóstica e para a definição do prognóstico. Alterações moleculares como a fusão gênica BCR-ABL1, característica da leucemia mieloide crônica, bem como mutações em genes reguladores da proliferação e diferenciação celular, incluindo FLT3, NPM1 e IDH, foram frequentemente relacionadas à estratificação de risco e à seleção de terapias direcionadas. Assim, a identificação dessas alterações possibilitou o monitoramento da doença residual mínima, estratégia diagnóstica de grande utilidade na avaliação da resposta terapêutica e na detecção precoce de recidivas (CHATTERJEE *et al.*, 2024; GOLESTAN *et al.*, 2025).

A **Tabela 13.1** destaca que a quantificação do biomarcador BCR-ABL1 permite diagnosticar, avaliar a progressão da leucemia mieloide crônica e a resposta ao tratamento, o qual é realizado por meio do uso de inibidores de tirosinaquinase. Já na leucemia mieloide aguda, FLT3 e NPM1 são marcadores de diagnóstico molecular, além de o FLT3 também atuar como biomarcador terapêutico. Outros marcadores como LncRNAs, ASXL1, CEBPA, DNMT3A, IDH1/IDH2 também são relevantes e permitem, por exemplo, terapias-alvo específicas dessas malignidades, como ocorre com IDH1/IDH2.

Tabela 13.1 Biomarcadores de malignidades hematológicas

Malignidades Hematológicas	Leucemia Mieloide Crônica	Leucemia Mieloide Aguda
Biomarcadores Diagnósticos	BCR-ABL1 LncRNAs	FLT3 NPM1
Biomarcadores Prognósticos	BCR-ABL1 ASXL1	CEBPA DNMT3A
Biomarcadores Terapêuticos	BCR-ABL1	IDH1/IDH2 FLT3

Fonte: Adaptado de GOLESTAN *et al.*, 2025.

Assim, a identificação dessas alterações possibilitou o monitoramento da doença residual mínima, estratégia diagnóstica de grande utilidade na avaliação da resposta terapêutica e na detecção precoce de recidivas (KOHAN *et al.*, 2024).

Em tumores sólidos, a caracterização molecular do tumor demonstrou impacto direto na

escolha terapêutica. Alterações em genes relacionados à sinalização celular e à proliferação tumoral, como EGFR, ALK, KRAS e BRAF, apresentaram relevância clínica ao orientar o uso de terapias-alvo e imunoterapias. De maneira complementar, biomarcadores imunológicos, como a expressão de PD-L1 e a avaliação da carga mutacional tumoral, foram identificados como importantes preditores de resposta aos inibidores de checkpoint imunológico, com destaque para neoplasias pulmonares, melanoma e tumores colorretais (LESTRINGANT *et al*., 2024).

Os avanços tecnológicos também contribuíram para ampliar a sensibilidade e a abrangência diagnóstica. O sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a análise simultânea de múltiplos genes, possibilitando a identificação de variantes raras, subclones tumorais e potenciais mecanismos de resistência terapêutica. Como abordagem complementar, a biópsia líquida, baseada na detecção de DNA tumoral circulante no plasma, emergiu como abordagem promissora para monitoramento dinâmico da doença, avaliação da resposta ao tratamento e detecção precoce de progressão tumoral, com a vantagem de ser um método minimamente invasivo (CHATTERJEE *et al.*, 2024; GOLESTAN *et al*., 2025).

A **Tabela 13.2** apresenta exemplos de biomarcadores moleculares associados à estratificação prognóstica e à seleção de terapias direcionadas em neoplasias hematológicas e tumores sólidos.

Tabela 13.2 Biomarcadores moleculares relevantes em hematologia e oncologia

Gene/ Biomarcador	Caminho	Tipos de câncer	Terapia/ implicação clínica
BCR-ABL1	Tirosina quinase constitutiva	Leucemia mieloide crônica	Inibidores de tirosina quinase
FLT3	Receptor tirosina quinase	Leucemia mieloide aguda	Inibidores de FLT3
NPM1	Regulação nucleocitoplasmática	Leucemia mieloide aguda	Estratificação prognóstica
IDH1 / IDH2	Metabolismo celular	Leucemia mieloide aguda	Inibidores de IDH
EGFR	Receptor tirosina quinase	Câncer de pulmão	Inibidores de EGFR
ALK	Receptor tirosina quinase	Câncer de pulmão	Inibidores de ALK
KRAS	Via RAS/MAPK	Câncer colorretal, pulmão	Preditor de resposta terapêutica
BRAF	Via MAPK	Melanoma, câncer colorretal	Inibidores de BRAF
PD-L1	*Checkpoint* imunológico	Pulmão, melanoma	Inibidores de PD-1 / PD-L1
Carga mutacional tumoral	Instabilidade genômica	Diversos tumores sólidos	Predição de resposta à imunoterapia

Fonte: Adaptado de GOLESTAN *et al.*, 2025; TEIXEIRA *et al.*, 2023.

Outrossim, alguns algoritmos orientados por inteligência artificial (IA) têm sido cada vez mais desenvolvidos, processo conhecido como "*machine learning*", para promover uma base de dados capaz de analisar grandes conjuntos de dados e informações, como: dados genéticos, epigenéticos e proteicos, com o fito de descobrir novos biomarcadores e associá-los às doenças a eles relacionadas (GOLESTAN *et al.*, 2025). Esses avanços tecnológicos, ocorridos principalmente na última década, permitiram um substancial aumento na velocidade de coleta

e emissão de resultados, bem como um aumento do número de pessoas contempladas por essa técnica (KWON & YEUNG, 2024).

Como intermediário entre as pesquisas e a prática clínica, o uso de dados "ômicos" tem crescido exponencialmente. Esses dados podem ser entendidos como um conjunto amplo e organizado de informações biológicas de um determinado sistema (célula, tecido ou organismo). A grande vantagem nesse tipo de estudo é a capacidade de analisar muitos componentes ao mesmo tempo, ao invés de apenas uma proteína ou gene. Dentre os principais estudos ômicos, pode-se mencionar: a genômica, de todo o DNA do organismo; a transcriptômica, dos RNAs expressos; a proteômica, das proteínas; a metabolômica, dos metabólitos; a epigenômica, das modificações que regulam a expressão gênica e a multiômica, que analisa todos esses dados ômicos conjuntamente (KWON & YEUNG, 2024).

Além disso, outra importante contribuição foi a adoção global do sequenciamento de nova geração (SNG), que permitiu o sequenciamento simultâneo de grandes quantidades de DNA ou de RNA com extrema sensibilidade e precisão. O sequenciamento tem grande relevância no diagnóstico de neoplasias hematológicas. A título de exemplificação, pode-se mencionar o sequenciamento dos genes FLT3 e NPM1, que são cruciais no diagnóstico, entendimento e desenvolvimento de prognóstica da Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Nesse contexto, o SN G permite uma acurácia na estratificação de risco de pacientes, contribuindo para um planejamento detalhado e individual para pacientes acometidos por essas enfermidades (KWON & YEUNG, 2024).

No entanto, apesar desses grandiosos avanços, alguns desafios importantes ainda permanecem. Dentre esses, a interpretação clínica de variantes genéticas de origem e significado incerto, o altíssimo custo das tecnologias envolvidas necessárias para a implementação e continuidade dessas técnicas. Ademais, questões éticas relacionadas à privacidade genética e ou o manejo de achados acidentais também são impasses importantes para o aprimoramento dessas técnicas (GOLESTAN *et al.*, 2025).

Em síntese, os avanços em inteligência artificial, dados ômicos e sequenciamento de nova geração têm ampliado significativamente a capacidade de diagnóstico, prognóstico e personalização do tratamento nas neoplasias hematológicas. Entretanto, desafios como o alto custo das tecnologias, a interpretação de variantes genéticas de significado incerto e questões éticas relacionadas à privacidade genética ainda precisam ser superados para a plena incorporação dessas ferramentas na prática clínica.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que as técnicas de diagnóstico molecular desempenham papel central no avanço do manejo das neoplasias hematológicas, ao possibilitarem maior precisão na identificação de alterações genéticas, na estratificação prognóstica e na definição de terapias-alvo. A incorporação de metodologias como PCR, sequenciamento de nova geração e biópsia líquida ampliou significativamente a capacidade diagnóstica, permitindo não apenas a detecção precoce das doenças, mas também o monitoramento da doença residual mínima e a identificação de recidivas de forma mais sensível.

Além disso, a identificação de biomarcadores como BCR-ABL1, FLT3, NPM1 e IDH tem contribuído diretamente para a personalização do tratamento e para melhores desfechos clínicos, consolidando a medicina de precisão como um novo paradigma na hematologia. Paralelamente, a integração de dados "ômicos" e o uso de inteligência artificial têm ampliado a capa-

cidade de análise de grandes volumes de dados biológicos, favorecendo a descoberta de novos biomarcadores e o aprimoramento das estratégias terapêuticas.

Entretanto, apesar dos avanços, ainda persistem desafios relevantes, como o alto custo das tecnologias, a complexidade na interpretação de variantes genéticas de significado incerto e as questões éticas relacionadas à privacidade dos dados genéticos, que limitam a ampla aplicação dessas ferramentas na prática clínica. Dessa forma, conclui-se que o diagnóstico molecular representa um pilar fundamental na evolução da hematologia e da oncologia moderna, sendo essencial para a consolidação de uma abordagem mais individualizada e eficaz. Contudo, sua plena implementação depende da superação dos entraves atuais e da realização de novos estudos que avaliem sua aplicabilidade em diferentes contextos clínicos, visando ampliar o acesso, reduzir custos e garantir o uso ético e seguro dessas tecnologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHATTERJEE, G. *et al*. Molecular techniques in haematopathology: what and how? Histopathology, v. 86, n. 1, p. 38–57, 2024. DOI: 10.1111/his.14987.

GOLESTAN, A. *et al*. Comprehensive biomarker profiles in hematological malignancies: improving diagnosis, prognosis, and treatment. Biomarkers in Medicine, v. 19, n. 6, p. 223–238, 2025. DOI: 10.2217/bmm-2024-0456.

KOHAN, A. *et al*. Current Applications of PET/MR: Part II: Clinical Applications II. Canadian Association of Radiologists Journal, v. 75, n. 4, p. 826–837, 2024. DOI: 10.1177/0846537124123456.

KWON, R. & YEUNG, C. C. S. Advances in next-generation sequencing and emerging technologies for haematologic malignancies. Haematologica, v. 109, n. 2, p. 379–387, 2023. DOI: 10.3324/haematol.2022.281234.

LESTRINGANT, V. *et al*. Cytogenetics in the management of hematological malignancies: an overview of alternative technologies for cytogenetic characterization. Current Research in Translational Medicine, v. 72, n. 3, p. 103440–103440, 2024. DOI: 10.1016/j.retram.2024.103440.

ROSENQUIST, R. *et al*. Novel precision medicine approaches and treatment strategies in hematological malignancies. 9 jul. 2023. DOI: 10.1038/s41571-023-00789-6.

TEIXEIRA, A. *et al*. Current and Emerging Techniques for Diagnosis and MRD Detection in AML: A Comprehensive Narrative Review. Cancers, v. 15, n. 5, p. 1362–1362, 2023. DOI: 10.3390/cancers15051362.

ZHAO, M. *et al*. Integrative cytogenetic and molecular studies unmask “chromosomal mimicry” in hematologic malignancies. Blood Advances, v. 9, n. 5, p. 1003–1012, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025001234.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 14

Edição XVIII

TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO NA ERA DA IMUNOTERAPIA: AVANÇOS, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

LARISSA BEVILAQUA CONTREIRAS[1]
ALINE BERNARDES MINGATI[1]
ANA PAULA MONTEIRO PAIVA[1]
FABIANA MORUM MACHADO[1]
GABRIEL HENRIQUE DE SOUZA ALVES GLÓRIA[1]
GABRIELA NOVAES RODRIGUES DA SILVA[1]
GUILHERME VITERBO PIRES[1]
JUSSARA AZEVEDO GOLÇALVES DE GODOI RODRIGUES[1]
LEANDRO SANTANA DE OLIVEIRA[1]
MARIA GIULIA DE SOUZA MOURA[1]
YASMIN TAREK ALI ABDEL AZIZ[1]
NATALLYA SALES BARBOSA[1]
MANUELA ZAIDAN RODRIGUES[2]
MARIA CAROLINA DE ALMEIDA GRANJEIRO[2]
BRUNO ROGÉRIO SOUZA[3]

[1]Discente – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[2]Graduado/Egresso – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[3]Docente – Secretaria de saúde do Distrito Federal/UnB.

Palavras-Chave: *Mieloma Múltiplo; Terapia CAR-T; Anticorpos Monoclonais.*

DOI 10.59290/1602912203

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo representa uma neoplasia do sistema hematopoiético cuja marca principal é a multiplicação clonal de plasmócitos na medula óssea, cursando com a liberação de imunoglobulinas monoclonais. Esse processo patológico desencadeia graves desfechos clínicos que afetam drasticamente o cotidiano do indivíduo, incluindo disfunção renal, hipercalcemia, quadros anêmicos e comprometimento ósseo. Apesar de a cura definitiva ainda não ser uma realidade para a maior parte dos doentes, as inovações no tratamento ao longo das últimas décadas alteraram profundamente o curso da doença, resultando em ganhos expressivos na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes (FU *et al.*, 2025).

Atualmente, o tratamento baseia-se na prescrição conjunta de diferentes classes farmacológicas. A associação de corticosteroides, inibidores do proteassoma (como bortezomibe e carfilzomibe) e agentes imunomoduladores (a exemplo da lenalidomida e pomalidomida) atua de forma sinérgica para induzir a apoptose tumoral e reconfigurar o microambiente da medula (FU *et al.*, 2025). Junto a isso, a incorporação de anticorpos monoclonais anti-CD38, como o daratumumabe, aumentou consideravelmente as taxas de resposta, consolidando esses fármacos como peças-chave nos esquemas terapêuticos. Mais recentemente, observou-se um verdadeiro salto com a introdução das terapias imunológicas avançadas. O uso de células T modificadas por receptor quimérico (CAR-T) contra o antígeno BCMA e de anticorpos biespecíficos tem mostrado resultados impressionantes, induzindo respostas profundas até em pacientes com doença refratária ou recidivada (CHAN *et al.*, 2025; DEVASIA *et al.*, 2024; SWAN *et al.*, 2024). Ao mesmo tempo, condutas já bem estabelecidas, como o transplante autólogo de células-tronco e as terapias de manutenção, continuam sendo fundamentais para prolongar a sobrevida livre de progressão da doença.

Mesmo com o notável avanço oncológico, a prática médica ainda enfrenta importantes desafios biológicos, clínicos e estruturais. A heterogeneidade do MM e o surgimento de clones resistentes acabam limitando a eficácia dos tratamentos a longo prazo, e até as terapias mais inovadoras podem falhar devido a mecanismos de escape imunológico (TEDDER & BHUTANI, 2025). O manejo clínico também se torna complexo, já que é preciso lidar com a toxicidade cumulativa das drogas e controlar complicações frequentes, como dores ósseas e infecções de repetição. Além dessas barreiras biológicas, o alto custo das novas tecnologias dificulta muito o acesso em diferentes sistemas de saúde. Isso agrava as desigualdades no tratamento e reforça a necessidade de um cuidado multidisciplinar e individualizado para garantir o melhor desfecho possível (FU *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, o objetivo deste estudo foi analisar os recentes avanços terapêuticos e discutir os principais desafios biológicos, clínicos e de acesso no tratamento do mieloma múltiplo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar os principais avanços e desafios no tratamento do mieloma múltiplo. A busca bibliográfica foi realizada em março de 2026 nas bases de dados PubMed /MEDLINE, *Google Scholar* e Scopus, complementada pela consulta a diretrizes e documentos de sociedades científicas e organismos internacionais relevantes, como a *European Hematology Association (EHA), a European Myeloma Network (EMN), o International Myeloma Working Group* (IMWG), *a American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Euro-*

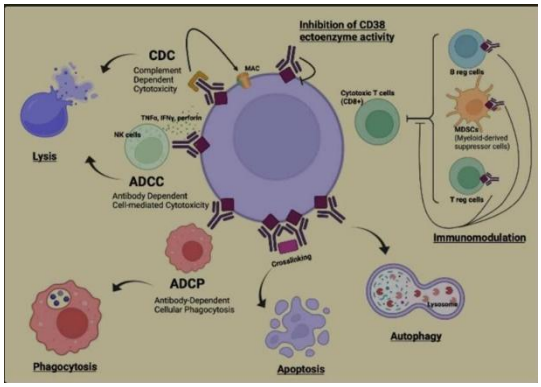
pean Society for Medical Oncology (ESMO) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Foram utilizados descritores em inglês relacionados ao tema, incluindo "multiple myeloma", "BCMA", "CAR-T *cell therapy", "bispecific antibodies", "anti-CD38 monoclonal antibodies", "drug resistance" e "antigen escape*", combinados por meio de operadores booleanos (AND/OR). Foram incluídos artigos originais, revisões, meta-análises, ensaios clínicos e diretrizes publicados preferencialmente entre 2022 e 2025 em periódicos revisados por pares, com foco em avanços terapêuticos e desafios no manejo da doença. Estudos duplicados, publicações sem relação direta com o tema e artigos sem acesso ao texto completo foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento do MM passou por várias transformações, desde a quimioterapia convencional a complexas terapias celulares. Na revisão de literatura realizada, os estudos revisados convergiram ao demonstrar que terapias direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA) redefiniram o tratamento de pacientes com MM recidivante ou refratário. O tratamento moderno do MM fundamenta-se na convergência de diferentes vias biológicas para maximizar a citotoxicidade e restaurar a imunidade do hospedeiro. Os anticorpos monoclonais anti-CD38 (Daratumumabe e Isatuximabe) exercem uma ação multifacetada, induzem a lise das células do mieloma - Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos (ADCC) mediada por células NK, a Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC) e a Fagocitose Celular Dependente de Anticorpos (ADCP)- promovem a apoptose direta, induzem autofagia e inibem a atividade enzimática da proteína CD38 na superfície celular, além da eliminação de células imunossupressoras que também expressam CD38, como Células T reguladoras (Tregs), Células B reguladoras (B-regs) e Células Supressoras Derivadas de Mieloides (MD SCs), conforme a **Figura 14.1** (GOZZETTI *et al.*, 2022).

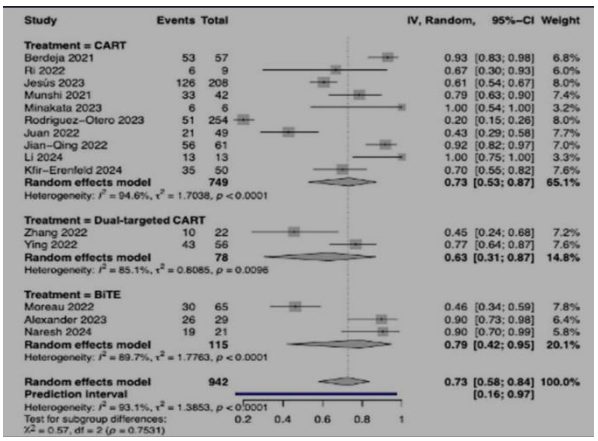
Figura 14.1 Sinergia terapêutica no tratamento do MM



Fonte: GOZZETTI *et al.*, 2022.

A **Figura 14.2** apresenta a comparação da eficácia entre CAR-T, alvo único e alvo duplo, e anticorpos biespecíficos para atingir a doença residual mínima em pacientes com MM recidivante ou refratário para alcançarem resposta completa. Os dados utilizaram um modelo de efeitos aleatórios, com intervalo de confiança de 95%. Há uma taxa de negatividade de 73%, evidenciando o potencial de resposta das novas imunoterapias (TECHAAPORNKUN *et al.*, 2025).

Figura 14.2 Meta-análise da taxa de negatividade da doença residual mínima



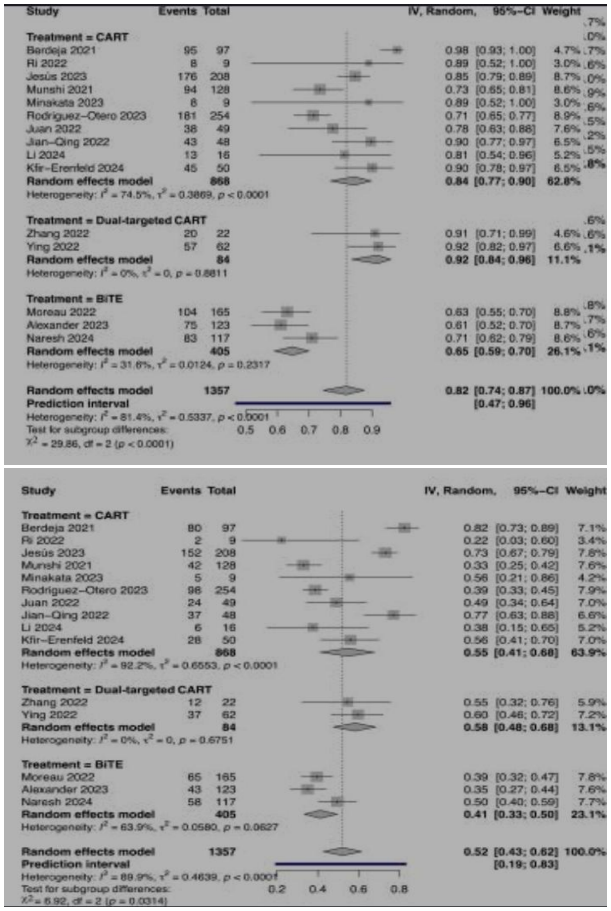
Fonte: TECHAAPORNKUN *et al.*, 2025.

Recentemente houve o desenvolvimento de CAR-T de alvo duplo, apresentando respostas mais consistentes, bem como novos alvos, GP RC5D e FcRH5, como alternativas terapêuticas. De acordo com Mailankody *et al*., a terapia direcionada ao GPRC5D demonstrou taxa de resposta global de 71% em pacientes com MM triplo-refratário e com citogenética de alto risco, incluindo indivíduos previamente tratados com terapias direcionadas ao BCMA. Esses resultados sugerem que o GPRC5D pode ter potencial para superar o escape antigênico associado ao BCMA. Observou-se também que, em doses intermediárias dessa terapia com novo alvo, eventos adversos graves, como neurotoxicidade e síndrome de liberação de citocinas, foram raros. Esses achados indicam que o GPRC 5D pode representar um alvo terapêutico promissor para pacientes com MM recidivante ou refratário.

Em análises indiretas, terapias CAR-T têm demonstrado taxas de resposta global e completa superiores às observadas com anticorpos biespecíficos, conforme **Figuras 14.3 e 14.4,** as quais demonstram que as terapias CAR-T alcançaram uma taxa de resposta global de 84% e uma taxa de resposta completa de 55%, superando significativamente os biespecíficos, que apresentaram 65% de resposta global e 41% de resposta completa (TECHAAPORNKUN *et al.*, 2025).

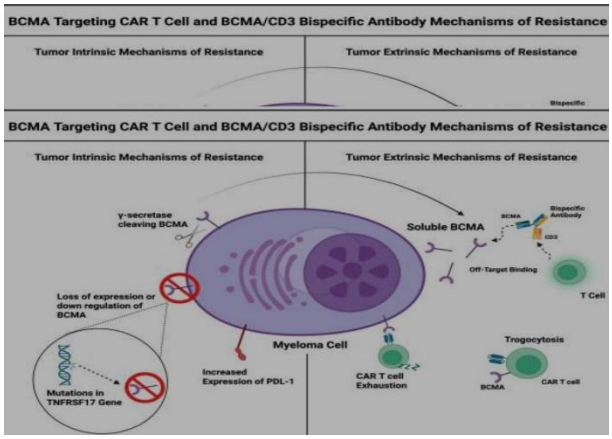
Apesar dos avanços, existem vários obstáculos para o controle prolongado da doença, a saber, a célula tumoral pode sofrer alterações genéticas, resultando em ausência da proteína na superfície da célula, mutações no TNFRS F17, responsável pela codificação do BCMA, a clivagem pela γ-secretase, o aumento de expressão de PD-L1 pela célula tumoral, ilustrados pelos mecanismos intrínsecos. Além de que o BCMA solúvel, liga-se aos anticorpos biespecíficos ou às células CAR-T antes que cheguem ao tumor, bem como há perda de capacidade das células T de proliferar e destruir as células tumorais, ilustrando os mecanismos extrínsecos, como demonstra a **Figura 14.5**.

Figuras 14.3 e 14.4 Comparação da eficácia terapêutica das células CAR-T e anticorpos biespecíficos



Fonte: TECHAAPORNKUN *et al.*, 2025.

Figuras 14.5 Mecanismos multifatoriais das terapias direcionadas ao BCMA



Fonte: TEDDER & BHUTANI, 2025.

Os achados desta revisão evidenciam que o tratamento do mieloma múltiplo atravessa uma mudança de paradigma, marcada pela incorporação progressiva de imunoterapias altamente específicas, sobretudo aquelas dirigidas ao BC MA. Nesse contexto, os resultados analisados não apenas confirmam o avanço terapêutico observado nos últimos anos, mas também demonstram que a resposta ao tratamento passou a depender cada vez mais da interação entre biologia tumoral, microambiente imunológico e capacidade de restauração funcional da imunidade antitumoral (CHAN *et al*., 2025; FU *et al*., 2025; MALARD *et al*., 2024).

As terapias com células CAR-T e os anticorpos biespecíficos representam, nesse cenário, expressões complementares dessa nova era terapêutica. Embora as CAR-T estejam associadas a respostas mais profundas e potencialmente mais duradouras, sua aplicação ainda é limitada por questões logísticas, necessidade de centros especializados, tempo de manufatura e toxicidades relevantes. Em contrapartida, os anticorpos biespecíficos oferecem maior prontidão terapêutica e ampliam a possibilidade de tratamento para pacientes com progressão rápida ou menor elegibilidade para abordagens celulares complexas, ainda que também apresentem limitações relacionadas à toxicidade imunológica, ao risco infeccioso e à durabilidade das respostas (DEVASIA *et al*., 2024; MARTINO *et al*., 2024; SWAN *et al*., 2024). Dessa forma, os resultados sugerem que a superioridade de uma estratégia não deve ser interpretada de forma absoluta, mas à luz do contexto clínico e da trajetória terapêutica de cada paciente.

Outro aspecto central evidenciado pela literatura é que a resistência permanece como um dos principais obstáculos ao controle sustentado da doença. A perda ou redução da expressão do BCMA, as alterações no TNFRSF17, a clivagem do antígeno por γ-secretase, o aumento de BCMA solúvel e a exaustão funcional das células T indicam que a recaída após imunoterapias não decorre de um único mecanismo, mas de um processo adaptativo multifatorial, envolvendo tanto a célula tumoral quanto o ambiente imune em que ela se insere (Firestone *et al*., 2024; TEDDER; BHUTANI, 2025; VAN DE DONK; CHARI; MATEOS, 2024). Esse entendimento reforça que a eficácia inicial dessas terapias, embora expressiva, não elimina a natureza biologicamente dinâmica do mieloma múltiplo.

Nessa perspectiva, o desenvolvimento de novos alvos, como GPRC5D e FcRH5, assume grande relevância, sobretudo para pacientes previamente expostos a terapias anti-BCMA. Mais do que ampliar o arsenal terapêutico, esses novos alvos representam uma tentativa de contornar mecanismos de escape antigênico e prolongar o controle da doença em fases avançadas. Assim, a literatura aponta que o futuro do tratamento do mieloma múltiplo provavelmente não estará na substituição isolada de uma plataforma por outra, mas na combinação racional, no sequenciamento estratégico e na personalização progressiva das terapias conforme o perfil clínico e biológico do paciente (MAILANKODY *et al*., 2023; CHAN *et al*., 2025; FU *et al*., 2025).

Além disso, os avanços recentes não anulam a relevância de terapias já consolidadas. Os anticorpos anti-CD38 seguem ocupando papel importante em diferentes linhas de tratamento, especialmente em combinação com imunomoduladores e inibidores de proteassoma, enquanto o transplante autólogo ainda mantém valor clínico em pacientes elegíveis, mesmo na era da imunoterapia (GOZZETTI *et al*., 2022; ROCCHI *et al*., 2024; DIMOPOULOS *et al*., 2025). Isso demonstra que a evolução do tratamento do mieloma múltiplo não ocorreu por substituição

linear das estratégias anteriores, mas por uma progressiva melhoria do cuidado, com integração entre terapias clássicas e abordagens inovadoras.

Por fim, a discussão dos resultados também evidencia que os desafios do tratamento do mieloma múltiplo não se limitam à obtenção de resposta tumoral. Toxicidades específicas, imunossupressão, infecções, custo elevado, necessidade de infraestrutura especializada e desigualdade de acesso continuam restringindo o impacto real dessas inovações na prática clínica. Assim, embora os avanços sejam inegáveis, permanece o desafio de tornar essas terapias não apenas mais eficazes, mas também mais acessíveis, seguras e sustentáveis, de modo a ampliar seu benefício para diferentes perfis de pacientes e contextos de cuidado (RAJE *et al*., 2022; Das *et al*., 2022; RAFAE; VAN RHEE; AL HADIDI, 2024).

CONCLUSÃO

Este estudo indica que o manejo do mieloma múltiplo vivencia uma era de transição sem precedentes. Mesmo se tratando de uma condição majoritariamente incurável na atualidade, a incorporação de biotecnologias de ponta — com destaque para os anticorpos biespecíficos e as células CAR-T — reescreveu o prognóstico dos pacientes, garantindo remissões vigorosas e um prolongamento expressivo da sobrevida. No entanto, observou-se que a heterogeneidade biológica do tumor, a resistência clonal e o alto custo dessas novas tecnologias limitam a eficácia a longo prazo e ampliam as desigualdades no acesso ao tratamento adequado. Desse modo, torna-se imperativo que as diretrizes e políticas de saúde oncológica voltem seus esforços para a democratização e a viabilização do acesso equitativo a essas novas ferramentas. A inclusão de um acompanhamento multidisciplinar rigoroso mostra-se como um importante aliado neste contexto para manejar toxicidades cumulativas e complicações sistêmicas, como doenças ósseas e renais, melhorando significativamente a qualidade de vida. Por fim, novas pesquisas devem investigar a fundo os mecanismos de resistência celular e buscar a validação de abordagens menos tóxicas, pavimentando o caminho para que o mieloma múltiplo seja, em um futuro próximo, uma neoplasia definitivamente passível de cura e acessível às mais diversas realidades assistenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAN, C. H. *et al*. Targeting BCMA in multiple myeloma: a comprehensive review of immunotherapeutic strategies and clinical outcomes. Molecular Therapy Oncology, v. 33, n. 4, p. 201044, 2025. DOI: 10.1016/j.omton.2025.201044.

DAS, S. *et al*. Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. 1649, 2022. DOI: 10.3390/ijms23031649.

DEVASIA, A. J. *et al*. Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. Leukemia, 2024. DOI: 10.1038/s41408-024-01139-y.

DIMOPOULOS, M. A. *et al*. Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone in multiple myeloma. New England Journal of Medicine, v. 391, n. 5, p. 408–421, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2403407.

DIMOPOULOS, M. A. *et al*. EHA-EMN evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 22, n. 9, p. 680–700, 2025. DOI: 10.1038/s41571-025-01041-x.

FANDREI, D. *et al*. Bispecific antibodies as bridging to BCMA CAR-T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer Discovery, v. 6, n. 1, p. 38–54, 2025. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0118.

FIRESTONE, R. S. *et al*. Antigen escape as a shared mechanism of resistance to BCMA-directed therapies in multiple myeloma. Blood, v. 144, n. 4, p. 402–407, 2024. DOI: 10.1182/blood.2023023557.

FU, C. *et al*. Redefining multiple myeloma treatment: advances and future directions. Cancers, 2025. DOI: 10.3390/cancers17020306.

GOZZETTI, A. *et al*. Anti CD38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment. Human Vaccines & Immunotherapeutics, v. 18, n. 5, p. 2052658, 2022. DOI: 10.1080/21645515.2022.2052658.

MAILANKODY, S. *et al*. GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma. New England Journal of Medicine, v. 389, n. 2, p. 119–131, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301961.

MALARD, F. *et al*. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease Primers, v. 10, n. 1, p. 45, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00529-7.

MARTINO, M. *et al*. Anti-BCMA CAR-T cell-based therapies and bispecific antibodies in the immunotherapy era: are we ready for this? Expert Review of Hematology, v. 17, n. 7, p. 375–390, 2024. DOI: 10.1080/17474086.2024.2357274.

RAFAE, A.; VAN RHEE, F.; AL HADIDI, S. Perspectives on the treatment of multiple myeloma. The Oncologist, v. 29, n. 3, p. 200–212, 2024. DOI: 10.1093/oncolo/oyad306.

RAJE, N. S. *et al*. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. The Lancet Haematology, v. 9, n. 2, p. e143–e161, 2022. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00283-0.

ROCCHI, S. *et al*. Multiple myeloma: the role of autologous stem cell transplantation in the era of immunotherapy. Cells, v. 13, n. 10, p. 853, 2024. DOI: 10.3390/cells13100853.

SWAN, D. *et al*. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current status and future challenges. Blood Cancer Journal, v. 14, n. 1, p. 206, 2024. DOI: 10.1038/s41408-024-01191-8.

TAN, C. J. *et al*. Treatment of multiple myeloma in patients refractory to daratumumab/anti-CD38 monoclonal antibodies: a systematic review. Cancer Medicine, v. 14, n. 5, p. e70585, 2025. DOI: 10.1002/cam4.70585.

TECHAAPORNKUN, P. *et al*. Comparative efficacy and safety of BCMA-targeted CAR T cells and BiTEs in relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of interventional and real-world studies. Annals of Hematology, v. 104, n. 9, p. 4791–4809, 2025. DOI: 10.1007/s00277-025-06524-6.

TEDDER, B.; BHUTANI, M. Resistance mechanisms to BCMA targeting bispecific antibodies and CAR T-cell therapies in multiple myeloma. Cells, v. 14, n. 14, p. 1077, 2025. DOI: 10.3390/cells14141077.

VAN DE DONK, N. W. C. J.; CHARI, A.; MATEOS, M. V. Mechanisms of resistance against T-cell engaging bispecific antibodies in multiple myeloma: implications for novel treatment strategies. The Lancet Haematology, v. 11, n. 9, p. e693–e707, 2024. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00186-8.

YANG, X. X. *et al*. Meta-analysis of effectiveness and safety of proteasome inhibitor-dependent maintenance treatment for multiple myeloma: a systematic review. Heliyon, v. 14, n. 16, p. e36311, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36311.

ZHANG, X. *et al*. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current limitations and potential strategies. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1101495, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101495.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 15

Edição XVIII

TERAPIA TRANSFUSIONAL NA PRÁTICA CLÍNICA: EVIDÊNCIAS, SEGURANÇA E ESTRATÉGIAS CONTEMPORÂNEAS

ANA LUIZA POTIGUARA DE SOUSA[1]
NINA VASCONCELOS GIMENES[1]
ISABELLA SERPA ANDRADE BORGES[1]
GABRIEL COSTA BARRETO[1]
SOPHIA ARAUJO DUTRA DE CARVALHO[1]
JOÃO PAULO DE OLIVEIRA GOMES[1]
GABRIEL HENRIQUE DE SOUZA ALVES GLÓRIA[1]
MANUELA ZAIDAN RODRIGUES[2]
MARIA CAROLINA DE ALMEIDA GRANJEIRO[2]
FABIANA MORUM MACHADO [1]
LARISSA BEVILAQUA CONTREIRAS[1]
ANA PAULA MONTEIRO PAIVA[1]
GUILHERME VITERBO PIRES[1]
ALINE BERNARDES MINGATI[1]
YANE PINHO NASCIMENTO[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[2]Graduado/Egresso – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).

Palavras-Chave: *Hematologia Transfusional; Protocolos Hemoterápicos; Hemovigilância.*

DOI 10.59290/0313600223

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hematologia transfusional representa uma área fundamental da medicina moderna, responsável pelo estudo, processamento e utilização terapêutica dos hemocomponentes em diferentes contextos clínicos. A transfusão sanguínea é amplamente empregada no manejo de pacientes com hemorragias agudas, distúrbios hematológicos, traumas graves e em procedimentos cirúrgicos de grande porte, sendo essencial para a manutenção da oxigenação tecidual e da estabilidade hemodinâmica. Entretanto, apesar de sua relevância terapêutica, o uso de hemocomponentes pode estar associado a complicações clínicas, como infecções, reações imunológicas e aumento do tempo de internação hospitalar, o que reforça a necessidade de estratégias que promovam maior segurança e racionalização desse recurso (THUMM & SIKORA, 2025). Nesse contexto, avanços científicos e tecnológicos têm contribuído significativamente para o desenvolvimento de práticas inovadoras na medicina transfusional, incluindo protocolos de manejo de hemorragia maciça, otimização das proporções de hemocomponentes e utilização de métodos diagnósticos mais precisos para avaliação da coagulação. Estudos recentes destacam a importância de estratégias transfusionais baseadas em protocolos estruturados e em monitoramento clínico mais preciso, capazes de melhorar os desfechos dos pacientes e reduzir a mortalidade associada a hemorragias graves e distúrbios da coagulação (MITRA *et al*., 2025).

O objetivo do estudo foi analisar as principais inovações na hematologia transfusional, enfatizando práticas clínicas e protocolos que contribuem para a melhoria da segurança e da eficácia das terapias transfusionais. Para isso, busca-se discutir estratégias contemporâneas relacionadas ao gerenciamento do sangue do paciente, à implementação de protocolos de transfusão e ao desenvolvimento de tecnologias que auxiliam na avaliação e no controle da coagulação. A literatura aponta que a adoção de protocolos de gerenciamento do sangue, incluindo medidas pré-operatórias, intraoperatórias e pós-operatórias, pode reduzir significativamente a necessidade de transfusões e minimizar riscos associado ao uso de hemocomponentes, além de favorecer melhores resultados clínicos (THUMM & SIKORA, 2025). Dessa forma, compreender e incorporar essas práticas inovadoras torna-se essencial para aprimorar a qualidade da assistência em serviços de hemoterapia e garantir maior segurança no cuidado aos pacientes que necessitam de terapia transfusional.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 04 de MARÇO de 2026 a 19 de março de 2026, por meio de pesquisas na base de dados internacional MEDLINE/PubMed. Na busca inicial de artigos, foram utilizados os descritores em inglês, retirados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): *Hematology, Patient Blood Management e Erythrocyte Transfusion*, combinados com o operador booleano "AND". A busca inicial resultou em 18 estudos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão de duplicatas, avançou-se para a etapa de leitura dos títulos e resumos (abstracts). Os filtros de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período dos últimos 5 anos (2021 a 2026) e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa — inovações em hematologia transfusional, práticas e protocolos de segurança.

Quanto ao desenho metodológico, não foram excluídos tipos de estudo específicos, porém priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas e meta-análises, além de ensaios clínicos

randomizados de grande impacto, como os estudos MINT, TRAIN e ITACTIC, todos disponibilizados na íntegra. Após os critérios de seleção, restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e fundamentação do capítulo. A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa, considerando a importância da medicina baseada em evidências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um cenário atual, a transfusão de sangue deixou de ser tratada como apenas reposição volêmica em um paciente crítico, mas como um transplante de tecido vivo, capaz de gerar reações transfusionais assim como reações adversas do corpo contra enxertos. Neste capítulo, discutimos atualizações baseadas em evidências sobre o papel da transfusão nos âmbitos de doença falciforme, trauma, lesão cerebral, doenças cardíacas e cirurgia pediátrica de forma a avaliar riscos e benefícios no transplante sanguíneo.

Coagulopatias

A coagulopatia induzida pelo trauma (CIT) é uma condição complexa e afeta cerca de 40% dos pacientes traumatizados com sangramentos graves já na chegada ao hospital, aumentando para cerca de 70% durante a ressuscitação (LINDSAY *et al*., 2024). Desse modo, a eficácia na detecção deste quadro foi comparada entre testes laboratoriais convencionais (INR, fibrinogênio, plaquetas) - CCT e testes viscoelásticos (ROTEM) - VHA no estudo ITACTIC. Por meio de análise secundária ao estudo foi evidenciado que no grupo VHA, 76% dos pacientes com indicação receberam intervenção guiada, contra 47% no grupo CCT (OR 3,73; IC 95% 1,64–8,49), além do tempo mediano para a primeira intervenção guiada por metas de 68 min no VHA contra 110 min no CCT (p = 0,005). Embora a terapia guiada por VHA tenha sido iniciada mais cedo, apenas 20% dos pacientes conseguiram corrigir a coagulopatia efetivamente, e não houve redução significativa na mortalidade em 28 dias entre os grupos VHA e CCT (28% vs. 29%) (LINDSAY *et al*., 2024).

Ademais, cabe avaliar na ressuscitação volêmica a associação entre altas razões de plasma: hemácias (>1:2) e mortalidade em 28 dias em pacientes com hemorragia crítica submetidos à transfusão maciça. O estudo conduzido por Mitra *et al*. demonstrou que após ajuste para múltiplos confundidores (idade, gravidade, coagulopatia, uso de outros hemocomponentes), a alta razão de plasma associou-se a redução na mortalidade (aOR 0,50; IC 95% 0,26–0,96; p = 0,038). Diferente de estudos anteriores (como o PROPPR), este ocorreu em um cenário onde o Ácido Tranexâmico (TXA) já é administrado precocemente, demonstrando que o benefício do plasma é adicional e independente do uso de antifibrinolíticos.

Doença falciforme

As reações transfusionais hemolíticas tardias (DHTR) em pacientes com doença falciforme (DF) são frequentemente subdiagnosticadas e potencialmente fatais. Apresentam-se tipicamente com dor generalizada, urina escura e queda acentuada da hemoglobina (Hb) dias a semanas após a transfusão, podendo se apresentar como uma crise vaso-oclusiva. Cerca de um terço dos casos não apresenta aloanticorpos detectáveis, sugerindo envolvimento do sistema complemento por via alternativa, ativado por heme livre e microvesículas. O diagnóstico baseia-se na queda da Hb A >50% e da Hb total >30%, associada a reticulocitopenia, aumento de LDH e teste de antiglobulina direto positivo para IgG e/ou C3 (HENDRICKSON & FASANO, 2025).

O tratamento fundamenta-se em quatro pilares: suporte clínico, estímulo à eritropoese com eritropoetina e ferro intravenoso, imunomodulação em casos graves e, sempre que possível, evitar novas transfusões. O eculizumab, inibidor do componente C5 do complemento, tem sido utilizado como terapia de resgate em DHTR graves com hiper-hemólise refratária, embora ainda sem ensaios clínicos randomizados sobre seu uso que sustentem seu uso. A prevenção inclui tipagem eritrocitária estendida e a criação de registros nacionais de anticorpos para rastrear anticorpos evanescentes e evitar novas exposições inadvertidas.

O manejo da DHTR exige, portanto, uma abordagem multidisciplinar e individualizada, aliada a políticas públicas de hemovigilância e à integração entre serviços, para reduzir a morbimortalidade associada a essa grave complicação transfusional (HENDRICKSON & FASANO, 2025).

Lesão cerebral

A hemorragia subaracnóidea representa 5% dos eventos cerebrovasculares agudos e uma de suas principais consequências é a anemia, cerca de 40 a 50% dos pacientes, o que piora o aporte de oxigênio para o cérebro, que ativamente sofre com perda sanguínea, gerando uma hipóxia cerebral secundária (TALEB *et al*., 2025).

Nesse contexto, há uma discussão na literatura sobre como deve ser o manejo desses pacientes, pois apesar de a transfusão sanguínea possuir um papel protetor na perfusão cerebral, há um risco aumentado de aumento de viscosidade sanguínea e vasoespasmo. Assim, alguns estudos, como os estudos TRAIN, SAHARA e o ensaio conduzido por Naidech *et al*., buscaram estabelecer a melhor meta de hemoglobina (Hb) para esses pacientes, equilibrando a perfusão adequada com os menores riscos transfusionais. Entre esses estudos, há resultados inconclusivos quanto a isquemia cerebral, déficits neurológicos, eventos tromboembólicos e tempo de internação para os pacientes que receberam transfusões liberais (Hb por volta de 9 g/dL) versus os que receberam transfusões conservadoras (Hb por volta de 7 g/dL).

Uma meta-análise conduzida por Balali *et al*. buscou compreender se há diferença estatística entre os 2 regimes de transfusão citados em casos de hemorragia subaracnóidea, sendo possível afirmar que transfusões liberais são superiores apenas para o desfecho de déficits neurológicos (95% IC = 0,89 [0,79, 0,99]), sendo os demais desfechos inconclusivos ($p \geq 0,05$).

No contexto de pacientes neurocríticos em geral, (hemorragia subaracnóidea, lesão cerebral traumática e hemorragia intraparenquimatosa), uma meta-análise foi conduzida por Shaukat *et al*. para determinar a meta de Hb ideal em regimes de transfusão liberal versus conservadora. Não houve superioridade estatística entre os regimes para desfechos de mortalidade, déficits neurológicos e complicações não neurológicas, entretanto, transfusões conservadoras foram associadas a menores necessidades de transfusões (95% IC = 1,69 [1,31, 2,17]) e sepse (95% IC = 0,73 [0,56, 0,96]).

Doenças cardíacas

A análise da relação do risco benefício de estratégias restritivas e liberais de transfusão de hemácias varia de acordo com cada indivíduo (RAO *et al*., 2025). Desse modo, observou os efeitos individualizados de estratégias de transfusão definidas em pacientes com infarto agudo do miocárdio e anemia com o objetivo de minimizar desfechos cardiovasculares adversos.

Nesse contexto, nota-se que os resultados apresentados no estudo *Individualized transfusion decisions to minimize adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction and anemia* demonstraram que a

utilização de estratégias transfusionais individualizadas pode impactar positivamente os desfechos cardiovasculares em pacientes com infarto agudo do miocárdio associado à anemia. Desse modo, a análise indicou que quando aplicada a estratégia considerada ideal pelo modelo de decisão individualizada, o risco previsto de eventos cardiovasculares adversos maiores (M ACE) em 30 dias foi de 15,2% (IC 95%: 14,2–16,2). Além disso, quando comparada à aplicação universal de uma estratégia transfusional restritiva, a abordagem individualizada apresentou redução absoluta de risco de 4,0% (IC 95%: −5,8 a −2,1) para ocorrência de MACE. Da mesma forma, ao ser comparada à estratégia transfusional liberal aplicada de forma universal, também foi observada redução do risco absoluto de 2,3% (IC 95%: −3,7 a −0,9) (RAO *et al*., 2025).

No contexto clínico, esses resultados indicam que a adoção de modelos de decisão transfusional baseados em características individuais dos pacientes pode contribuir para a redução de eventos cardiovasculares adversos após infarto agudo do miocárdio. Desse modo, a utilização de estratégias personalizadas permite equilibrar os riscos associados à anemia e à transfusão sanguínea, promovendo maior segurança para o paciente. Além disso, o estudo demonstrou que as características clínicas avaliadas não permitiram identificar diferenças significativas no efeito do tratamento para mortalidade isolada ou morte associada a novo infarto em 30 dias, sugerindo ausência de heterogeneidade relevante entre os subgrupos analisados. Dessa forma, os achados reforçam o potencial da medicina personalizada na otimização das decisões transfusionais, embora os autores destacam a necessidade de validação externa dos modelos preditivos antes de sua incorporação rotineira na prática clínica (RAO *et al*., 2025).

Cirurgia pediátrica

A cirurgia cardíaca pediátrica em especial nos pacientes que apresentam cardiopatias congênitas e que necessitam de circulação extracorpórea (CEC) frequentemente necessitam de transfusões sanguíneas (THUMM *et al*., 2025).

Assim, esse estudo demonstrou uma diminuição expressiva no volume mediano de concentrado de hemácias transfundido, passando de 529 mL em 2020 para 269 mL em 2023, com diferença estatisticamente significativa (H = 62,775; p <0,001). As comparações entre os anos evidenciaram redução significativa entre 2020 e 2022 (H = 43,770; p <0,0001) e entre 2020 e 2023 (H = 62,775; p <0,0001), enquanto não houve diferença estatisticamente significativa entre 2022 e 2023 (p = 0,33), sugerindo estabilização do padrão transfusional após a implementação das estratégias de manejo do sangue como a implementação de protocolos (THUMM *et al*., 2025).

Além disso, verificou-se redução progressiva na utilização de outros hemocomponentes, como plaquetas, plasma fresco congelado e crioprecipitado, com significância estatística global (p <0,05; IC 95%). O uso de plaquetas apresentou diminuição significativa ao longo do período analisado (p = 0,04), enquanto o consumo de plasma fresco congelado e crioprecipitado também apresentou redução relevante (p <0,01). Nesse contexto, observa-se que es-ses achados indicam uma tendência consistente de diminuição da exposição transfusional em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca, refletindo maior racionalização no uso de hemocomponentes (THUMM *et al*., 2025).

No contexto clínico, esses achados reforçam a importância da implementação de protocolos estruturados de manejo do sangue do paciente (*Patient Blood Management*), os quais contribuem para o uso mais racional de hemo-

componentes e para a redução da exposição transfusional, aumentando a segurança do receptor. Além disso, a diminuição na utilização de hemocomponentes pode refletir avanços nas técnicas cirúrgicas, melhorias no manejo anestésico e maior utilização de métodos de monitorização da coagulação e estratégias hemostáticas direcionadas. Dessa forma, os resultados evidenciam que a adoção de protocolos transfusionais e novas abordagens tecnológicas pode contribuir para a otimização dos recursos hemoterápicos e para melhores desfechos clínicos em pacientes pediátricos submetidos à cirurgia cardíaca (THUMM *et al*., 2025).

CONCLUSÃO

Com base nos estudos analisados, a hematologia transfusional tem evoluído com foco na segurança do paciente e no uso racional de hemocomponentes. Estratégias como testes viscoelásticos, protocolos transfusionais e manejo da coagulopatia permitem decisões mais precisas. A escolha entre abordagens restritivas ou liberais deve ser individualizada, conforme o contexto clínico. Além disso, reações transfusionais exigem vigilância contínua. Assim, a prática atual vai além da reposição sanguínea, guiada por critérios clínicos e tecnológicos, com necessidade de novos estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALALI, P.; SMITH, J.; KIM, R. *et al*. Liberal versus restrictive transfusion strategy in patients with subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. Stroke (Hoboken, N.J.), v. 5, n. 5, p. e001915, 2025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.125.001915.

ENGLISH, S. W.; BROWN, T.; LEE, H. *et al*. Liberal or restrictive transfusion strategy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The New England Journal of Medicine, v. 392, n. 11, p. 1079–1088, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2501079.

NAIDECH, A. M.; KREITER, K. T.; JANJUA, N. *et al*. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. Critical Care Medicine, v. 35, n. 10, p. 2383–2389, 2007. DOI: 10.1097/01.CCM.0000281446.30858.1A.

SHAUKAT, A.; WILSON, G.; MARTINS, P. *et al*. Liberal versus restrictive blood transfusion strategies in neurocritical care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical Care Research and Practice, v. 2026, n. 1, p. 6179847, 2026. DOI: 10.1155/2026/6179847.

TACCONE, F.; JOHNSON, P.; MARTIN, G. *et al*. Restrictive vs liberal transfusion strategy in patients with acute brain injury: The TRAIN randomized clinical trial. The Journal of the American Medical Association, v. 332, n. 19, p. 1623–1633, 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.1623.

TALEB, C.; RIVERA, L.; HOFFMAN, J. *et al*. Liberal versus restrictive transfusion strategies in subarachnoid hemorrhage: a secondary analysis of the TRAIN study. Critical Care (London, England), v. 29, n. 1, p. 67, 2025. DOI: 10.1186/s13054-025-0467-9.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 16

Edição XVIII

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: TÉCNICAS E AVANÇOS RECENTES

NATALLYA SALES BARBOSA[1]
YASMIN ALENCAR SILVA IVANOSKI[1]
ANA FLÁVIA MOREIRA FIORILLO[1]
JOÃO GUILHERME DIAS VICTOR HOLANDA[1]
GABRIEL FERREIRA DE JESUS MALTA[1]
MARCELA FRUET DIAS[1]
YANE PINHO NASCIMENTO[1]
ANA LUISA POTIGUARA DE SOUSA[1]
NINA VASCONCELOS GIMENES[1]
ISABELLA SERPA ANDRADE BORGES[1]
GABRIEL COSTA BARRETO[1]
SOPHIA ARAUJO DUTRA DE CARVALHO[1]
JOÃO PAULO DE OLIVEIRA GOMES[1]
GABRIEL HENRIQUE DE SOUZA ALVES GLÓRIA[1]
MANUELA ZAIDAN RODRIGUES[2]

[1]Discente - Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).
[2]Graduado/Egresso – Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).

Palavras-Chave: *Transplante de Medula Óssea; Células-Tronco Hematopoéticas; Imunossupressão.*

DOI 10.59290/1240520261

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), conhecido como transplante de medula óssea (TMO), constitui uma das principais estratégias terapêuticas no tratamento de neoplasias hematológicas e linfoides, falências medulares, doenças imunológicas e distúrbios genéticos. Fundamenta-se na capacidade das células-tronco hematopoéticas de reconstruir o sistema imunológico e restaurar a hematopoiese.

O procedimento pode ser realizado na modalidade autóloga, quando se utilizam células do próprio paciente, ou alogênica, quando há necessidade de compatibilidade imunogenética entre doador e receptor. Diferentemente do transplante autólogo, o TCTH alogênico envolve complexas interações imunológicas mediadas pelo sistema HLA, cujo elevado polimorfismo representa um dos principais desafios para a correspondência adequada entre doadores e receptores e para a prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD).

Nas últimas décadas, os avanços na tipagem imunogenética, por meio da introdução de técnicas moleculares de alta resolução, transformaram o processo de seleção de doadores, ampliando a precisão da compatibilidade. A incorporação de métodos mais sensíveis de análise do HLA reduziu a incidência e a gravidade da GVHD, complicação que permanece entre as principais causas de morbimortalidade associadas ao transplante.

Em conjunto, a profilaxia e o manejo da GVHD passaram por avanços significativos, contribuindo para o sucesso do transplante. A utilização de novas combinações imunossupressoras, terapias biológicas direcionadas e biomarcadores para detecção precoce de complicações permitiu reduzir a mortalidade relacionada ao transplante. O monitoramento da doença residual mínima por técnicas moleculares sensíveis tornou-se ferramenta essencial para intervenções precoces e melhor controle de recaídas.

Além disso, a consolidação do transplante haploidêntico com uso de ciclofosfamida pós-transplante ampliou o número de doadores disponíveis. Associada a isso, a evolução dos regimes de condicionamento, incluindo estratégias de intensidade reduzida, possibilitou a realização do transplante em pacientes previamente considerados inelegíveis devido à idade ou comorbidades, equilibrando a eficácia terapêutica e a redução da toxicidade sistêmica.

No período pós-transplante, estratégias modernas de profilaxia anti-infecciosa, monitorização viral por PCR quantitativa e protocolos padronizados de reconstituição imunológica reduziram complicações infecciosas, historicamente uma das principais causas de morbimortalidade. Ademais, a integração com terapias celulares pós-TMO, como CAR-T, amplia o espectro terapêutico e representa novas perspectivas no tratamento das doenças hematológicas.

Assim, os avanços técnicos, imunogenéticos e terapêuticos no transplante de medula óssea permitem ampliar indicações, aumentar taxas de sucesso e reduzir complicações. A incorporação da medicina personalizada, do monitoramento molecular e de terapias celulares inovadoras consolida o TMO como estratégia dinâmica e em constante evolução, com impacto significativo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Em síntese, o objetivo desse estudo foi revisar as principais inovações técnicas, as modalidades de transplante e os avanços recentes em terapias celulares com impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes submetidos ao TMO.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de março de 2026, por meio de buscas na base de dados PubMed, além da consulta a artigos científicos e capítulos de livros disponíveis em bases eletrônicas. Foram utilizados os descritores: "*Bone Marrow Transplantation", "Hematopoietic Stem Cell Transplantation", "Leukemia" e "Advances in Bone Marrow Transplantation*". A partir dessa busca inicial foram identificados 06 estudos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas inglês e português, disponíveis na íntegra e publicados nos últimos cinco anos, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foram incluídos estudos do tipo revisões de literatura, artigos científicos e capítulos de livros .Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos disponíveis apenas na forma de resumo, publicações que não abordavam diretamente a temática proposta e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de seleção, 06 estudos foram incorporados e submetidos à leitura minuciosa para a coleta e análise dos dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas, abordando: avanços nas técnicas de transplante de medula óssea, inovações nas terapias celulares associadas ao transplante, principalmente em relação ao tratamento de leucemias e outras doenças hematológicas, além de suas complicações e manejo, analisando a eficácia do tratamento e o impacto na qualidade de vida dos pacientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Contexto histórico

O transplante de medula óssea (TMO) representa um dos avanços mais significativos da medicina contemporânea. As primeiras tentativas de transplante de células hematopoiéticas (TCTH) tiveram início na década de 1950.

Esses estudos iniciais fomentaram bases conceituais importantes para o desenvolvimento do primeiro transplante bem sucedido em seres humanos, realizado em 1968, pelo trabalho do médico norte-americano E. Donnal Thomas, resultando no Prêmio Nobel de Medicina em 1990. A partir desse marco, o TMO passou por transformações técnicas importantes e a partir disso consolidou-se programas de transplantes em centros de referência.

A medula óssea utiliza células tronco-hematopoiéticas (CTH) para produção das células sanguíneas. As CTH possuem duas características principais: a capacidade de autorrenovação e o potencial de diferenciação, por isso essas células são essenciais para a regeneração do sistema hematopoiético. O mecanismo do TMO baseia-se na substituição de uma medula óssea comprometida por uma medula funcional.

Assim, o transplante de medula óssea se tornou uma terapia intervenção fundamental no manejo de uma grande variedade de doenças hematológicas, oncológicas, imunológicas e metabólicas, proporcionando possibilidades reais de cura em casos que anteriormente foram considerados fatais (SARAIVA, *et al*., 2024).

Epidemiologia

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) consolidou-se, nas últimas décadas, como uma modalidade terapêutica curativa essencial para diversas neoplasias hematológicas e desordens não malignas. Essa evolução foi impulsionada pela expansão de infraestruturas hospitalares e pelos avanços em medicina de precisão, reflexo direto do aprimoramento das técnicas de condicionamento, da melhoria na tipagem de histocompatibilidade (HLA) e da ampliação das indicações clínicas.

Atualmente, o espectro de tratamento abrange desde doenças malignas até Síndromes de Falência Medular Hereditária (SFMH), onde avanços recentes no uso de doadores alternativos — como doadores não aparentados e haploidênticos — e a implementação de regimes de condicionamento de intensidade reduzida têm permitido desfechos favoráveis mesmo em pacientes com alta fragilidade cromossômica ou comorbidades pré-existentes (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

No contexto brasileiro, o sistema de transplantes destaca-se por sua estrutura pública e capilaridade assistencial. O Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) alcançou, em janeiro de 2026, a marca histórica de 6.082.417 doadores cadastrados, consolidando-se como o terceiro maior registro do mundo. Esse banco de dados é vital, especialmente para pacientes com falências medulares hereditárias que não possuem doadores aparentados compatíveis, permitindo o acesso ao tratamento em um sistema altamente diversificado. Estima-se que entre 70% e 90% dos procedimentos no país sejam financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), posicionando o Brasil como detentor do maior sistema público de transplantes do mundo.

Apesar do número expressivo de doadores, a elevada diversidade genética da população brasileira e a complexidade fenotípica das doenças genéticas representam desafios importantes. A busca por compatibilidade HLA em uma população miscigenada pode enfrentar probabilidades que variam de 1 para 100 mil até mais de 1 para 1 milhão. Contudo, o refinamento das estratégias de transplante, incluindo o melhor manejo das complicações sistêmicas e a seleção criteriosa da fonte de células-tronco, tem mitigado esses obstáculos, expandindo as chances de cura para desordens hematológicas de alta complexidade.

Tipos de transplantes e suas indicações

Os tipos de transplantes de medula óssea são classificados de acordo com a origem das células-tronco, podendo ser do próprio paciente ou de doador externo. As indicações variam de acordo com diversos critérios determinados pela fisiopatologia da doença, que incluem idade, comorbidades associadas, disponibilidade de doador e refratariedade aos tratamentos convencionais. O TMO é indicado tanto em doenças malignas, como leucemias e linfomas, quanto em doenças não malignas, como anemia aplástica e imunodeficiências congênitas.

No transplante autólogo são utilizadas as próprias células-tronco hematopoiéticas do paciente. Nesse caso, as células são coletadas previamente e criopreservadas para posteriormente serem reinfundidas no paciente após o regime de condicionamento. Esse tipo de transplante é empregado majoritariamente no tratamento de linfomas e mielomas e uma das vantagens é o baixo risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), já que não há incompatibilidade imunológica entre o enxerto e o receptor.

O transplante alogênico é caracterizado pela utilização de células-tronco de doador compatível. As principais indicações incluem doenças hematológicas malignas, como leucemias agudas e doenças não malignas, como anemias aplásticas graves. No transplante alogênico a compatibilidade entre doador e receptor é avaliada pelo sistema HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) e dependendo do grau de compatibilidade genética, diferentes categorias são consideradas. No transplante alogênico aparentado o HLA do doador é idêntico ao do receptor e são parentes consanguíneos, geralmente irmãos. Já no transplante alogênico não-aparentado o doador é um voluntário identificado por meio de registros de doadores de medula óssea, geralmente quando não há compatibilidade na família.

Recentemente estudos demonstraram que o transplante alogênico haploidêntico tem sido uma alternativa viável para pacientes sem doador viável aparente. O transplante haploidêntico consiste em o doador compartilhar metade dos antígenos HLA com o receptor. Embora envolva maiores riscos imunológicos, como GVHD, avanços em imunossupressão mostraram resultados favoráveis nos desfechos clínicos desse tipo de transplante. A incorporação de técnicas moleculares de alta resolução para tipagem HLA resultou em significativa melhoria nos desfechos clínicos do transplante alogênico.

Existe ainda o transplante singênico, um pouco mais raro, visto que é realizado entre gêmeos univitelinos, nesses casos os riscos imunológicos são extremamente baixos, pois possuem identidade genética praticamente completa (SARAIVA, *et al*., 2024; CIMOLIN *et al*., 2025).

Procedimentos e fases do transplante de medula óssea

O TCTH envolve mecanismos complexos e diversas etapas fundamentais para seu sucesso terapêutico. O processo pode ser compreendido em três fases principais: condicionamento do receptor, infusão das células e a pega do enxerto. A fase de condicionamento consiste no preparo do receptor, na qual o objetivo é eliminar células malignas, imunossuprimir o receptor e criar um ambiente propício para enxertia de novas células. Esse procedimento envolve quimioterapia em altas doses, frequentemente administrando ciclofosfamida e irradiação corporal total (ICT). Em alguns casos, podem ser utilizadas terapias menos agressivas, de acordo com a condição do paciente, o que torna o procedimento mais acessível.

Em seguida, ocorre a fase de infusão intravenosa das células-tronco hematopoiéticas, que podem ter sido coletadas recentemente ou provenientes de criopreservação. Posteriormente à infusão ocorre a fase de aplasia, na qual o paciente apresenta imunossupressão e fica extremamente suscetível a infecções e outras complicações. Nessa etapa o suporte ao paciente deve ser rigoroso, incluindo monitoramento laboratorial e medidas como uso de antimicrobianos e antifúngicos. A fase final consiste na pega do enxerto, que é confirmada em cerca de 10 a 20 dias após o transplante quando as células transplantadas passam a proliferar, porém a reconstituição imunológica pode demorar semanas ou meses. No caso de ausência de pega os fatores relacionados podem ser falência do enxerto, rejeição imunológica ou interferência infecciosa (SARAIVA, *et al*., 2024; CIMOLIN *et al*., 2025).

Cuidados pós-transplante

Para além dos desfechos tradicionais de sobrevida, a literatura científica contemporânea tem enfatizado a qualidade de vida como um importante indicador de sucesso no Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. O período pós-transplante representa uma fase particularmente sensível, na qual o paciente pode enfrentar repercussões físicas e emocionais complexas, incluindo fadiga crônica, disfunções endócrinas e dificuldades psicossociais que podem comprometer sua reintegração social e laboral. Nesse contexto, a implementação de programas estruturados de suporte multidisciplinar com médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e outros profissionais da saúde torna-se fundamental para a recuperação integral do paciente. O suporte psicológico contínuo, associado a estratégias de reabilitação física e funcional, contribui não apenas para a redução de complicações tardias, mas também para o fortalecimento da adesão ao tratamento e para a restauração da autonomia e da qualidade de vida dos indivíduos submetidos ao transplante.

Complicações após transplante de medula óssea

As complicações associadas ao TMO são um importante desafio clínico, sendo mais frequentes nos transplantes alogênicos do que nos autólogos. As complicações podem ser classificadas em precoces e tardias. As complicações precoces ocorrem nos primeiros 90 dias após o procedimento e incluem mielossupressão, mucosite, sepse, falência hepática, síndrome de obstrução sinusoidal e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, além de infecções bacterianas, virais ou fúngicas. As complicações tardias podem surgir meses após o transplante e destacam-se a GVHD crônica, disfunções endócrinas e neoplasias secundárias (SARAIVA, *et al.*, 2024; CIMOLIN *et al*., 2025).

Entre todas as complicações a GVHD é considerada uma das mais relevantes. Estima-se que pode ocorrer em até 50% dos casos de transplante alogênico (ALMEIDA, *et al.*, 2024). A DECH resulta da ativação de linfócitos T provenientes do enxerto contra tecidos do receptor. As manifestações clínicas mais frequentes são erupções cutâneas, icterícias, diarreia refratária, dor abdominal e perda ponderal. O tratamento inclui utilização de imunossupressores como tacrolimo, metotrexato e corticosteroides (SARAIVA, *et al.*, 2024; CIMOLIN *et al*., 2025).

Principais avanços no transplante de medula óssea

Os avanços no campo do Transplante de Medula Óssea (TMO) evoluíram significativamente nas últimas décadas, tornando o procedimento progressivamente mais seguro e acessível. Nesse cenário, a imunoterapia e as terapias celulares emergem como inovações disruptivas. Entre essas estratégias, destacam-se as células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*), nas quais linfócitos T são geneticamente reprogramados para expressar receptores que reconhecem antígenos tumorais específicos. Essa abordagem tem demonstrado resultados promissores no tratamento de leucemias e linfomas refratários ou recidivados, sendo empregada tanto como terapia de resgate quanto como estratégia complementar pós-transplante para mitigar o risco de recaída.

Adicionalmente, novas fronteiras vêm sendo exploradas com o uso de células CAR-NK, que utilizam linfócitos natural killer modificados para combater a malignidade com menor potencial de toxicidade imunológica, como a síndrome de liberação de citocinas. Outra estratégia fundamental é a Infusão de Linfócitos do Doador (*DLI – Donor Lymphocyte Infusion*), preconizada em casos de recidiva após o transplante alogênico. Esse procedimento potencializa o efeito enxerto-contra-leucemia (*Graft-versus-Leukemia*), no qual o sistema imune do doador identifica e elimina células tumorais residuais. A integração dessas terapias celulares ao manejo clínico tem fortalecido a resposta antitumoral e ampliado as perspectivas de cura para pacientes com doenças hematológicas de alto risco (SARAIVA *et al.*, 2024).

Células mesenquimais

As células-tronco mesenquimatosas (CTM) possuem potencial terapêutico na modulação do microambiente medular e na redução de complicações associadas ao TMO. Evidências recentes demonstram que as CTM podem melhorar a recuperação hematológica e reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas em pacientes submetidos a TCTH.

As CTM secretam fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias que atuam na resposta imune e na manutenção do microambiente hematopoiético. Esses mecanismos incluem a inibição da apoptose e regeneração da medula óssea, consequentemente melhora a resposta do paciente ao tratamento. Além disso, devido às suas propriedades imunossupresso-

ras, tem sido investigado o uso das células-tronco mesenquimatosas para reduzir a incidência de complicações, como a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (ALMEIDA *et al.*, 2024).

Compatibilidade HLA

Um dos fatores determinantes para o sucesso do TCTH é a compatibilidade entre o doador e o receptor. A seleção de doadores compatíveis é determinada, principalmente, pela análise dos alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), localizados no cromossomo 6. A compatibilidade HLA é confirmada através de testes de tipagem específicos, que inicialmente eram realizados por métodos sorológicos. Com o avanço das tecnologias laboratoriais, as técnicas moleculares de alta resolução baseadas em PCR e sequenciamento de nova geração (NGS), ganharam destaque por proporcionarem maior precisão nos resultados. A introdução do NGS proporcionou uma tipagem HLA de alta resolução capaz de identificar variações específicas nos alelos HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR B1 e HLA-DQB1.

A compatibilidade HLA 10/10 é considerada o padrão ouro, principalmente no contexto de transplantes alogênicos aparentados. Técnicas de triagem e seleção de doadores cada vez mais sofisticadas têm sido desenvolvidas para aumentar a disponibilidade de doadores compatíveis e o acesso ao TCTH (ALMEIDA, *et al.*, 2024; SARAIVA, *et al*., 2024).

Transplante haploidêntico

O transplante haploidêntico tem se mostrado uma alternativa importante para pacientes sem doador aparente compatível. Os transplantes haploidênticos utilizam doadores com 50% de compatibilidade, geralmente pais ou irmãos, associados à imunossupressão pós-transplante com ciclofosfamida. Esse mecanismo diminui a probabilidade de complicações como a GVHD, resultando na ampliação do número de pacientes elegíveis para o transplante. Um estudo da Itália relatou que o TCTH haploidêntico com depleção *ex vivo* de células com receptor de células T α/β+ e células CD19+ foi realizado com sucesso em pacientes com Anemia de Fanconi (AF), com uma sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 anos de 86%. Esses resultados sugerem o TCTH haploidêntico como estratégia promissora (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

Apesar desses avanços, a falta de doadores ainda é uma preocupação relevante. Diferentes estratégias estão sendo investigadas para obtenção de células-tronco, com destaque para o uso de sangue do cordão umbilical e estudos experimentais que avaliam o uso de medula óssea proveniente de doadores falecidos. Essas alternativas oferecem novas possibilidades terapêuticas, principalmente para pacientes que não possuem um doador compatível (SARAIVA, *et al.*, 2024; CIMOLIN *et al*., 2025).

Perspectivas futuras

Estudos clínicos recentes na área de biotecnologia e medicina regenerativa demonstram perspectivas futuras importantes diante do TC TH. A edição gênica, através da tecnologia CR ISPR-Cas9, estuda a possibilidade de modificação de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com anemia falciforme e talassemia. Com a realização dessas correções no próprio paciente, torna-se possível o transplante autólogo, reduzindo a necessidade de um doador externo e o risco de GVHD. Já os avanços na medicina regenerativa, as pesquisas visam restaurar ou substituir a função do sistema hematopoético (SARAIVA, *et al.*, 2024).

Transplante de células-tronco hematopoiéticas nas IBMFS's

As Síndromes de Falência Medular Hereditárias (IBMFSs) representam um grupo heterogêneo de doenças genéticas que correspondem

de 10% a 20% de todas as falências medulares na infância. Essas síndromes são caracterizadas clinicamente por falência da medula óssea, sintomas sistêmicos específicos da doença e uma predisposição inerente ao desenvolvimento de malignidades. A introdução recente de análises genéticas abrangentes, notadamente o Sequenciamento de Nova Geração (NGS), tornou-se uma ferramenta indispensável não apenas para o diagnóstico definitivo das IBMFSs, classicamente baseadas no exame físico e exames específicos, mas também para a diferenciação precisa em relação às falências medulares adquiridas e para a identificação de novas desordens, como as síndromes AMeD e MIRAGE (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) figura como uma opção terapêutica promissora e a única intervenção curativa para o comprometimento hematopoiético nesses pacientes. Contudo, o TCTH apresenta limitações críticas: não corrige os defeitos não hematológicos sistêmicos e pode aumentar significativamente o risco de malignidades secundárias, em virtude da predisposição genética ao câncer. Por essa razão, a indicação, o regime de condicionamento e o manejo exigem uma abordagem estritamente individualizada (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

A Anemia de Fanconi (AF) é a IBMFS mais comum, frequentemente acompanhada por uma variedade de anormalidades congênitas incluindo baixa estatura, microcefalia, pigmentação da pele, defeitos cardiológicos, genitais e anormalidades no rádio e polegar. O fenótipo da patologia é caracterizado pela pancitopenia progressiva e que pode evoluir para a síndrome mielodisplásica (MDS) e para a leucemia mieloide aguda (AML), além de predispor outras malignidades secundárias. Juntamente com a anemia aplástica, essas são as três causas de falência medular com indicação para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A irradiação corporal total deve ser evitada (exceto em baixas doses para casos de alto risco de falha de enxertia) e os regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) baseados em fludarabina, associados a doses reduzidas de ciclofosfamida (dose total de até 50 mg/kg) e/ou globulina antitimócito, proporcionaram uma melhora dramática nos desfechos clínicos (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

Um estudo conduzido pela Sociedade Europeia de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) demonstrou que a idade inferior a 10 anos no momento do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), o transplante antes da progressão para MDS ou AML, o transplante de um doador aparentado compatível (MRD) e o uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) baseados em fludarabina foram associados a desfechos favoráveis. Apesar do doador aparentado compatível ser preferível ao transplante de medula óssea (TMO) de um doador não aparentado compatível (MUD), ele se mostrou uma boa alternativa após um RIC baseado em fludarabina, com uma taxa de sobrevida global de 60–80% (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

A medula óssea desponta como a fonte de células de escolha, sendo o uso de sangue periférico expressamente desencorajado pelo elevado risco de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (GVHD) crônica e de neoplasias secundárias. Como outra potencial fonte de células-tronco para pacientes com AF, o Grupo de Trabalho de Anemia Aplástica Severa da EB MT (SAAWP) relatou desfechos promissores em pacientes submetidos ao TCTH haploidêntico com depleção de células T *in vivo*, com uma sobrevida livre de eventos (SLE) em 2 anos de 86% (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

Um risco proeminente a longo prazo para os sobreviventes de AF pós-TCTH é o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas de

cabeça e pescoço (HNSCC) e tumores ginecológicos, frequentemente engatilhados pela GV HD crônica, refletindo a importância de otimização da profilaxia. GVHD para o TCTH (Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas) nesses pacientes. Um estudo recente do Reino Unido relatou que o uso de RIC (condicionamento de intensidade reduzida) baseado em fludarabina associado ao alemtuzumabe proporcionou uma excelente SG e SLE livre de GVHD crônica em pacientes com AF submetidos ao TCTH, sugerindo o benefício específico do alemtuzumabe para esses pacientes. Regimes contendo irradiação e a idade mais avançada no momento do TCTH foram identificados como fatores de risco para malignidades secundárias como HNSCC. O acompanhamento em longo prazo por equipes multidisciplinares, com monitoramento cuidadoso dos pacientes, rastreio e realização de exames preventivos é essencial, visto que mais pacientes com AF sobrevivem até a idade adulta (SAKAGUCHI & YOSHIDA, 2022).

TCTH na anemia aplástica adquirida pediátrica

A anemia aplástica (AA) na faixa etária pediátrica é uma falência medular rara, com risco de morte e caracterizado pela pancitopenia e hipocelularidade da medula óssea. Nas últimas três décadas, o transplante de células-tronco hematopoéticas e a terapia imunossupressora (IST) foram definidos como tratamento padrão, com taxas de sobrevida atingindo 90% (YOSHIDA, 2023).

Contudo, o sucesso terapêutico depende estritamente de um diagnóstico diferencial preciso. A distinção entre a AA adquirida, a Citopenia Refratária da Infância (RCC) e as Síndromes de Falência Medular Hereditárias (IBM FS's) é o passo mais crítico para a definição da conduta. Várias diretrizes de consenso para o diagnóstico de falência medular (BMF) em crianças descrevem a utilidade de uma investigação diagnóstica abrangente, combinando uma entrevista detalhada incluindo o histórico familiar e atual, exame físico, avaliações de sangue e de medula óssea (MO), testes de triagem para excluir as IBMFS, e análises genéticas. Especialmente, o sequenciamento de nova geração (NGS) é cada vez mais utilizado para o diagnóstico definitivo das IBMFS e tem sido confirmado como uma ferramenta eficaz para o diagnóstico diferencial com a AA adquirida (YOSHIDA, 2023).

O Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EBMT) recomendou um regime composto por FLU (fludarabina), doses mais baixas de ciclofosfamida (1200 mg/m², equivalente a aproximadamente 40 mg/kg em crianças) e globulina antitimócito para pacientes pediátricos, e o mesmo regime combinado com 2 Gy de irradiação corporal total (TBI) para pacientes adultos. No entanto, a ocorrência de falha do enxerto continua sendo uma grande preocupação, e a incidência tem variado de 12 a 17%. Respondendo a esses dados, um recente estudo japonês com 367 crianças com falência medular adquirida apontou o melfalano (MEL) como um substituto à ciclofosfamida (CY). Nesse estudo, um regime compreendendo FLU, MEL (140 mg/m²) e globulina antitimócito (ATG) com ou sem TBI (irradiação corporal total) em baixa dose se mostrou uma opção promissora para crianças com BMF adquirida submetidas ao TMO, com sobrevida global e sobrevida livre de falhas (FFS) atingindo 98% e 97%, respectivamente. Complicações como falha tardia do enxerto (LGF) diminuíram para 3% e aplasia do tipo doador não foi observada. O regime foi incluído nas diretrizes de tratamento no Japão (YOSHIDA, 2023).

Em crianças com AA adquirida, o TMO de um doador aparentado compatível (MRD) tem sido o tratamento de primeira linha e, recentemente, foi expandido para incluir doadores apa-

rentados com incompatibilidade em um *locus* (1MMRD). Baseados nos avanços e melhoria dos desfechos do TMO de um doador não aparentado compatível (MUD), várias diretrizes incluíram o MUD em primeira linha como uma opção potencial para crianças com AA adquirida que não possuem um MRD, caso disponível dentro de 2 a 3 meses após o diagnóstico. Esse tratamento é altamente dependente da rapidez na coordenação e disponibilidade do doador, com o risco de complicações infecciosas e hemorrágicas causadas por atrasos (YOSHIDA, 2023).

Para os pacientes refratários ou que não possuem doadores MRD ou MUD, os transplantes de segunda linha, antes limitados, também evoluíram vigorosamente. Estudos recentes conduzidos na França e no Japão relataram resultados aprimorados no transplante de sangue de cordão umbilical de doador não aparentado (UCBT), com uma taxa de SG em 2 anos de 81% e pega do enxerto de 88% no estudo francês, e SG em 5 anos de 100% e de SG e FFS em 2 anos ambas de 100% nos dois estudos japoneses. Os dados obtidos foram comparáveis às taxas de SG em 5 anos de 96% e 93% após o TMO aparentado e não aparentado, respectivamente. Paralelamente, o transplante haploidêntico (HAPLO) utilizando a plataforma de ciclofosfamida pós-transplante (PTCY) alcançou 81% de sobrevida em um ano sem DECH grave, embora a falha de enxertia (16%) ainda permaneça como o principal desafio dessa modalidade na AA (YOSHIDA, 2023).

CONCLUSÃO

O transplante de células tronco hematopoiéticas consolidou-se ao longo de mais de seis décadas, como um dos pilares de tratamento da medicina moderna. Ao longo de sua evolução, deixou de ser um tratamento usado em última instância para uma estratégia terapêutica altamente consubstanciada, com embasamento nas últimas evoluções da medicina de precisão, imunogenética e biotecnologia. A transição de métodos sorológicos para o sequenciamento de nova geração, no que diz respeito à tipagem HLA, e os novos protocolos implementados para doadores haploidênticos fizeram com que o que antes representava uma barreira, fosse - em grande parte, superada, propiciando a democratização do acesso ao procedimento.

No que tange ao Brasil, a robustez do REDOME e a vasta abrangência do SUS, elevam o país a posição de referência internacional em saúde pública e transplante de medula. Entretanto, a diversidade genética da população brasileira acrescida à complexidade das Síndromes de Falência Medular Hereditárias e da Anemia Aplásica Pediátrica, ainda impõem desafios significativos ao procedimento. O sucesso do tratamento das patologias supracitadas não reside apenas no sucesso técnico da enxertia, mas sim no tratamento estritamente individualizado no tocante aos regimes de condicionamento e no manejo das complicações imunológicas inerentes ao tratamento, por exemplo a Doença do Enxerto contra o hospedeiro.

Em relação ao futuro avanço do tratamento, as perspectivas se demonstram promissoras. A tecnologia que promove integração de duas terapias disruptivas, como as células CAR-T e a edição gênica via CRISPR-Cas9, indica um provável cenário em que o transplante autólogo modificado poderá eliminar os riscos de incompatibilidade imunológica.

Por fim, vale ressaltar que a excelência no próprio transplante com células tronco hematopoiéticas transcende as técnicas laboratoriais, sendo necessário um acompanhamento multiprofissional contínuo, em que a qualidade de vida e bem-estar estejam intrinsecamente vinculados na reintegração social do paciente. A evolução da hematologia regenerativa tende a continuar transformando prognósticos antes fatais em trajetórias de cura e autonomia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. B. *et al*. Inovações no transplante de medula óssea em pacientes com leucemia. In: Perspectivas integradas em saúde, bem-estar e qualidade de vida. Atena Editora, p. 116-124, 2024. DOI: 10.22533/at.ed.046112426099.

BARRETT, J. & CRADDOCK, C. Bone marrow transplantation in the United Kingdom: past, present and future. British Journal of Haematology, v. 191, n. 4, p. 612-616, 2020. DOI: 10.1111/bjh.17151.

CIMOLIN, A. J. S. *et al.* Transplante de Medula Óssea: Técnicas e Avanços Recentes. Disponível em: https://sistema.editorapasteur.com.br/uploads/pdf/publications_chapter/0081071422.pdf. Acesso em: 12 mar. 2026.

DELGADO, J. *et al*. Avanços recentes no transplante de células-tronco hematopoéticas. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Disponível em: https://www.htct.com.br/pt-avancos-recentes-no-transplante-de-articulo-S2531137925017511. Acesso em: 12 mar. 2026.

FERNANDES, M. & SOUZA, J. O papel do antígeno leucocitário humano no transplante de células-tronco hematopoiéticas e na doença do enxerto contra o hospedeiro. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 47, p. 105531, out. 2025. DOI: 10.1016/j.htct.2025.105531.

FONSECA, A. *et al*. Avanços recentes no transplante de medula óssea: inovações terapêuticas e recomendações das diretrizes internacionais em 2025. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 47, p. 105484, out. 2025. DOI: 10.1016/j.htct.2025.105484.

JIN, X.; YANG, Y.; CHEN, X. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin in haploidentical stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Annals of Hematology, v. 104, n. 3, p. 1317-1328, 23 jan. 2025. DOI: 10.1007/s00277-025-01139-y.

REDOME – REGISTRO NACIONAL DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA. Estatísticas e dados do registro. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: https://redome.inca.gov.br. Acesso em: 14 mar. 2026.

SAKAGUCHI, H. & YOSHIDA, N. Recent advances in hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. International Journal of Hematology, v. 116, n. 1, p. 16-27, 2022. DOI: 10.1007/s12185-022-03362-4.

SARAIVA, V.; FERNANDES, A. J. L.; CANEDO, E. T. *et al*. Transplante de medula óssea: técnicas e avanços recentes. 2025. DOI: 10.22533/at.ed.4442507101.

SLOWIK, R. *et al*. Evolução e principais desafios do transplante alogênico haploidêntico de células-tronco hematopoiéticas: uma revisão bibliográfica. Anais do I Congresso Brasileiro de Hematologia Clínico-laboratorial On-line, v. 2, n. 1, p. 4, 25 mar. 2021. DOI: 10.51161/rems/615.

YOSHIDA, N. Recent advances in the diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia. International Journal of Hematology, v. 119, n. 3, p. 240-247, 2024. DOI: 10.1007/s12185-023-03564-4.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 17

Edição XVIII

TERAPIAS CELULARES NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: FUNDAMENTOS, APLICAÇÕES E DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS

ANA LUIZA POTIGUARA DE SOUSA[1]
YANE PINHO NASCIMENTO[1]

[1]*Discente - Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB).*

Palavras-Chave: *Terapia Celular; CAR-T; Imunoterapia Oncológica; Síndrome de Liberação de Citocinas.*

DOI 10.59290/1029305307

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As terapias celulares representam um dos avanços mais relevantes da hematologia contemporânea, ampliando significativamente as possibilidades de tratamento para diversas doenças hematológicas malignas e não malignas. Os primeiros estudos envolvendo o uso do sistema imune para tratamento de neoplasias datam desde o fim do século XIX, passando pela a descoberta das citocinas nos anos 50, e chegando até o desenvolvimento do primeiro receptor quimérico de antígeno (CAR), consistindo na modificação genética de linfócitos T para reconhecimento de antígenos tumorais (MITRA, *et al.*, 2023).

Do ponto de vista biológico, as células CAR-T atuam por meio de mecanismos citotóxicos diretos e por amplificação da resposta imune, envolvendo ativação celular, expansão clonal e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Clinicamente, essa abordagem demonstrou elevada eficácia, especialmente em neoplasias hematológicas refratárias como leucemias e linfomas de células B, com taxas expressivas de remissão e impacto relevante em desfechos como sobrevida livre de progressão. Apesar dos resultados promissores, fatores como variabilidade de resposta, recaídas, custo e toxicidades imunomediadas ainda são desafios para implementação plena dessa terapia (XIAO *et al.*, 2026; WEN *et al.*, 2026).

Nesse cenário, os estudos atuais se concentram no aprimoramento da segurança e eficácia dessas terapias, incluindo o desenvolvimento de novas gerações de CAR-T e abordagens celulares alternativas, com o objetivo de expandir suas indicações e otimizar seus resultados clínicos.

Por fim, o objetivo deste estudo é compreender a evolução histórica das terapias celulares, seus principais mecanismos de ação, efeitos adversos e as perspectivas para o futuro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa por meio de pesquisas na base de dados internacional MEDLINE/PubMed com os descritores CAR-T, *safety, meta-analysis* associados ao operador booleano “AND”, sendo encontrados 103 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão (artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2021 a 2026 e que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa: inovações, história, panorama atual, eficácia, toxicidade, e perspectivas futuras da terapia celular), foram selecionados 2 artigos. Além disso, foi utilizada a ferramenta “*OpenEvidence*” para busca de artigos inéditos sobre terapias celulares avançadas, transplante e CAR-T. Dos 30 artigos fornecidos, 5 foram selecionados após serem aplicados os fatores de inclusão. Foram priorizadas revisões publicadas em revistas de alto impacto, diretrizes e ensaios clínicos. Ademais, 4 artigos foram selecionados por métodos de bola de neve invertida por meio da bibliografia dos artigos selecionados na primeira etapa, totalizando 9 artigos. Os resultados deste estudo foram obtidos por meio da análise e organização das informações extraídas dos estudos selecionados, sendo posteriormente sistematizados de forma descritiva e analítica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico

As terapias celulares são relativamente recentes na história da humanidade, visto que os primeiros estudos envolvendo o uso do sistema imune para tratamento de neoplasias datam desde o fim do século XIX, quando pesquisadores em Nova Iorque experimentaram injetar bactérias vivas em tumores inoperáveis e foi obser-

vada remissão de diversos pacientes (MITRA, *et al.*, 2023).

Já no início do século XX foi observada uma relação entre os doentes com tuberculose e baixos índices de câncer, algo que até hoje é usado como base de tratamento para câncer de bexiga não invasivo com a vacina BCG. Com a descoberta das citocinas nos anos 50, os tratamentos imunobiológicos para neoplasias passaram a ser mais estudados, sendo o transplante alogênico de células hematopoiéticas uma das primeiras propostas terapêuticas e a que mais apresentou resultados (MITRA, *et al.*, 2023; GALGANO & HUTT, 2018; JIMENEZ JIMENEZ *et al.*, 2025).

Na década de 80, foi testada a infusão de linfócitos T tumorais modificados, com resultados promissores de remissão tumoral parcial e total, o que mostrou para a comunidade científica que é possível a modificação terapêutica de células, dando origem à terapia com linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Cerca de 10 anos após a descoberta da TIL, foi desenvolvido o primeiro receptor quimérico de antígenos (CAR), consistindo na modificação genética específica de linfócitos T de forma a fazê-los reconhecer antígenos tumorais específicos (MITRA, *et al.*, 2023).

Desde o início dos anos 2000 são estudadas técnicas de expansão, persistência e eficácia clínica para finalmente no final da segunda década do século XXI serem aprovados os primeiros tratamentos com CAR-T para neoplasias hematológicas nos Estados Unidos (MITRA *et al.*, 2023).

Transplante de células hematopoiéticas

Existem dois tipos principais de transplante: o autólogo, que utiliza células do próprio paciente e o alogênico, que utiliza células de um doador. Suas indicações são principalmente para casos de doenças malignas, como o linfoma difuso de grandes células B, leucemias agudas e crônicas e mieloma múltiplo, para doenças não malignas, como a anemia aplásica grave, doenças falciformes, talassemia e imunodeficiências primárias, e para doenças metabólicas e autoimunes (GALGANO & HUTT, 2018).

Historicamente, o doador ideal era um irmão HLA-idêntico, mas o uso de doadores não aparentados (MUD) agora apresenta desfechos semelhantes. Avanços em profilaxias de GVHD, como o uso de ciclofosfamida pós-transplante (PTCy), permitiram o sucesso de doadores alternativos, incluindo haploidênticos e doadores não aparentados com incompatibilidade (MMUD). Evidências recentes indicam que desfechos com doadores MMUD são comparáveis aos MUD quando se utiliza PTCy (JIMENEZ JIMENEZ *et al.*, 2025).

Embora o TCTH alogênico seja curativo, ele carrega um perfil de toxicidade distinto. Comparado à terapia CAR-T, o transplante alogênico está mais associado a toxicidades tardias e prolongadas, como a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), imunossupressão persistente e morte tardia relacionada ao tratamento. Em contrapartida, riscos de citopenias prolongadas e infecções graves são sobreponíveis entre o TCTH e terapias intensivas de anticorpos monoclonais ou CAR-T, sendo necessário avaliar riscos e benefícios e individualizar a terapêutica para cada paciente (PORRAS RAMÍREZ *et al.*, 2026).

Evidências e aplicações clínicas

Do ponto de vista clínico, as terapias CAR-T demonstraram resultados particularmente expressivos no tratamento de neoplasias hematológicas, especialmente em pacientes com doença refratária ou recidivada. Altas taxas de remissão foram observadas em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B, linfomas não Hodgkin e mieloma múltiplo, com

melhora em desfechos clínicos como sobrevida livre de progressão (MAHAT *et al.*, 2026; WANG *et al.*, 2026).

Entretanto, a resposta terapêutica varia entre diferentes doenças. Em leucemia linfocítica crônica, por exemplo, as taxas de resposta são inferiores quando comparadas a outras neoplasias de células B, possivelmente devido à exaustão funcional dos linfócitos T nesses pacientes (MITRA *et al*., 2023).

Avanços recentes também têm ampliado o escopo de aplicação das terapias CAR-T para outras neoplasias hematológicas, como a leucemia mieloide aguda (LMA). Nesse contexto, estudos demonstram que a combinação da terapia CAR-T com o transplante de células-tronco hematopoéticas pode potencializar os resultados clínicos, evidenciando um efeito sinérgico entre essas abordagens (XIAO *et al*., 2026). No entanto, a ausência de alvos tumorais altamente específicos e a segurança ideal, ainda limita a eficácia dessa estratégia na LMA.

Além das indicações em neoplasias hematológicas, estudos recentes têm investigado a terapia com células CAR-T para o tratamento de doenças autoimunes, fibrosas e infecciosas. Recentemente, estudos mostraram resultados no tratamento de lúpus eritematoso sistêmicos e em outra doenças mediadas por autoanticorpos, com redução significativa da atividade inflamatória (MITRA *et al*., 2023).

Engenharia celular

A engenharia celular constitui o fundamento das terapias CAR-T, sendo responsável pela modificação genética dos linfócitos T para reconhecimento específico de antígenos tumorais. A estrutura do receptor quimérico de antígeno (CAR) é composta por três componentes principais: um domínio extracelular de reconhecimento antigênico, um domínio transmembrana e um domínio intracelular de sinalização.

O domínio intracelular inclui a cadeia CD3ζ associada a moléculas co-estimulatórias, como CD28, 4-1BB e CD27, que desempenham papel fundamental na ativação, proliferação e persistência das células T modificadas. O desenho estrutural do CAR influencia diretamente a eficácia terapêutica, determinando aspectos como direcionamento, atividade citotóxica e durabilidade da resposta (XIAO *et al.*, 2026; WEN *et al.*, 2026).

Após o reconhecimento do antígeno tumoral, ocorre ativação e proliferação clonal das células CAR-T, com subsequente liberação de mediadores citotóxicos, como perforinas e granzimas, capazes de induzir apoptose das células tumorais. Além disso, essas células produzem citocinas inflamatórias, como interferon-γ, TNF-α e IL-2, que amplificam a resposta imune e promovem o recrutamento de outras células efetoras para o microambiente tumoral.

Avanços recentes na engenharia celular têm buscado otimizar a especificidade e reduzir toxicidades, incluindo o desenvolvimento de CAR's duplos, capazes de reconhecer múltiplos antígenos simultaneamente, e estratégias de modulação do microambiente tumoral. Essas abordagens permitem aumentar a precisão do reconhecimento tumoral e minimizar efeitos ampliando a segurança da terapia (XIAO *et al*., 2026).

Toxicidade e manejo

Apesar dos avanços terapêuticos significativos, o uso de terapias CAR-T está associada a eventos adversos importantes. A síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS) representam as principais complicações, podendo variar de quadros leves a manifestações graves com risco de vida.

Meta análises demonstram a associação a risco significativamente elevados de SLC e ICANS graves em relação a quimioterapia con-

vencional (RRs>8) e que esses riscos foram reduzidos quando comparados com as terapias intensivas baseadas em anticorpo monoclonal. (PORRAS RAMÍREZ *et al.*, 2026). Além disso, a terapia CAR-T está associada a maior incidência de citopenias prolongadas e infecções graves.

A SLC foi observada em células CAR T específicas e pode ser mais grave que a síndrome gripal que é observada em outras terapias. Houve complicações neurológicas inesperadas e fatais. Uma das manifestações da SLC é o edema cerebral e não se sabe se existe um mecanismo distinto, como evidências de lesão endotelial, que contribui para a neurotoxicidade (JUNE *et al.*, 2018).

O manejo dessas complicações, envolve monitoramento e tratamento que inclui o uso de antagonistas IL-6, como o tocilizumabe, outros tratamentos incluem o antagonista do receptor IL-1, anakira e o anticorpo quimérico anti IL-6 siltuximab. (MITRA *et al*., 2023)

Os mecanismos dessas complicações são complexos e estudos com pacientes com lupus eritematoso sistêmico e síndrome anti sintetase que receberam terapia CAR T, sugerem que a toxicidade grave nos pacientes com câncer não decorre das células CAR T, visto que esses pacientes não tiveram reações adversas graves. Assim, o mecanismo parece estar relacionado com a destruição das células tumorais que pode liberar conteúdo intracelular na corrente sanguínea desencadeando a síndrome da lise tumoral (MITRA *et al*., 2023). Assim, as evidências sugerem que a gravidade dos eventos adversos está relacionada à carga tumoral, sendo potencialmente reduzida em cenários de menor volume da doença.

Desafios e perspectivas para o futuro

Apesar dos avanços, persistem limitações importantes relacionadas à eficácia e à aplicabilidade das terapias CAR-T. A recaída tumoral, a resistência terapêutica e a ausência de alvos tumorais específicos, especialmente em neoplasias como a LMA e tumores sólidos, representam desafios significativos.

A expressão compartilhada de antígenos entre células tumorais e tecidos normais pode levar à toxicidade, como observado com alvos como CD33 e CD123 que são co-expressos em células hematopoiéticas e endoteliais normais. Para superar essa limitação, novas estratégias, como CAR's duplos capazes de reconhecer múltiplos antígenos simultaneamente, têm sido desenvolvidas, aumentando a especificidade e reduzindo efeitos adversos (XIAO *et al*., 2026).

Outra limitação atual é o alto custo da terapia, que pode ultrapassar valores elevados devido à complexidade do processo de fabricação. Nesse contexto, abordagens inovadoras vêm sendo investigadas, incluindo terapias alogênicas prontas para uso e a geração de células CAR-T in vivo, que podem reduzir custos e ampliar o acesso ao tratamento (MITRA *et al.*, 2023; MAHAT *et al.*, 2026).

Além disso, novas estratégias de engenharia celular, como o desenvolvimento de terapias com células NK, macrófagos e células T γδ modificadas, vêm sendo exploradas como alternativas promissoras. Apesar de limitações com essas células, como capacidade limitada de proliferação, há menos preocupação com doença do enxerto contra o hospedeiro. Assim, essas abordagens apresentam potencial para reduzir riscos imunológicos e expandir as aplicações terapêuticas, incluindo doenças não oncológicas

Por fim, avanços recentes também indicam potencial de expansão das terapias CAR-T para tumores sólidos, embora desafios como heterogeneidade tumoral e falta de alvos específicos ainda limitem sua aplicação clínica ampla.

CONCLUSÃO

As terapias celulares representam um marco na evolução do tratamento das doenças he-

matológicas, com destaque para a transição do transplante de células-tronco hematopoéticas para terapias CAR-T. Nesse sentido, observa-se o avanço para estratégias que proporcionam altas taxas de remissão e tem um grande impacto no desfecho clínico. Apesar dos resultados promissores, ainda há limitações relevantes e obstáculos significativos no avanço dessas terapias.

Por outro lado, o desenvolvimento de novas gerações de CAR-T, terapias celulares alternativas e o aprimoramento do manejo das toxicidades têm ampliado a perspectiva de aplicação, além de aumentar a segurança e eficácia desses tratamentos. Ademais, a expansão do uso dessas tecnologias para doenças autoimunes e outras condições não oncológicas reforça seu potencial transformador no campo da medicina.

Assim, este estudo torna evidente que as terapias celulares se consolidam como um dos pilares da medicina de precisão, redefinindo o manejo das doenças hematológicas nas próximas décadas. Desse modo, para que tal feito seja alcançado, devem ser realizados mais estudos que explorem as particularidades genéticas e imunológicas dessas doenças para que estejam claros os alvos das futuras terapias celulares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GALGANO, L. & HUTT, D. HSCT: how does it work? In: The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Cham: Springer International Publishing, p. 23–36, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-50026-5_3.

JIMENEZ JIMENEZ, A. M. *et al*. Allogeneic hematopoietic cell donor selection: contemporary guidelines from the NMDP/CIBMTR. Transplantation and Cellular Therapy, v. 31, n. 12, p. 973–988, 2025. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.09.012.

JUNE, C. H. *et al*. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science, v. 359, n. 6382, p. 1361–1365, 22 mar. 2018. DOI: 10.1126/science.aar3247.

MAHAT, U. *et al*. Advancing CAR T-cell therapy: evidence-based trial design for chimeric antigen receptor T-cell therapy in oncology. The Journal of the American Medical Association, v. 335, n. 1, p. 21–24, 2026. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.5678.

MITRA, A. *et al*. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1188049, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188049.

PORRAS RAMÍREZ, A. *et al*. Toxicities associated with CAR-T therapy compared with standard treatments in hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, v. 26, n. 1, p. 463, 2026. DOI: 10.1186/s12885-026-12345-6.

WANG, J. F.; SALLES, G.; LUTTWAK, E. SOHO state of the art updates and next questions: sequencing therapies in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, p. S2152-2650(26)00041-8, 2026. DOI: 10.1016/j.clml.2026.01.012.

WEN, M. *et al*. CAR T cell therapy in autoantibody-mediated neurological disorders: a promising strategy. Journal of Neuroinflammation, v. 23, n. 1, 2026. DOI: 10.1186/s12974-026-02345-7.

XIAO, Y. *et al*. Preclinical advances and mechanistic insights of CAR-T therapy for acute myeloid leukemia: from target iteration to microenvironment regulation. Annals of Medicine, v. 58, n. 1, p. 2640457, 2026. DOI: 10.1080/07853890.2026.2640457.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 18

Edição XVIII

FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

BRUNA ELIS MARTINY[1]
BRUNO BOEIRA CASTIEL[2]
FERNANDO AUGUSTO SIUTA DOS SANTOS[3]
GIULIA SCAIN[3]
ISABELA ALICIA FINK[3]
JÉSSICA MEAZZA BOHNENBERGER[3]
KAROLAINE APARECIDA BORBA LOPES[4]
LAURA FORTES GRIEBELER[1]
LÍVIA RADAJESKI CARDOSO[5]
RAFAELA SUMIENSKI GIRARDI[3]
MARTINA BRESSANI DE SÁ[3]
MILENA SALVADOR MARTINS[3]
JULIA LOUREIRO CHAVES CÉ[3]
SOLANA DE MELO[2]
STÉPHANIE KLEIN BRUM[1]

[1]Discente - Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
[2]Discente - Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
[3]Discente - Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
[4]Discente - Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
[5]Discente - Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-Chave: *Fadiga Relacionada ao Câncer; Qualidade de Vida; Neoplasias.*

DOI 10.59290/2202093215

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer constitui um relevante problema de saúde pública em escala global, sendo responsável por elevada morbimortalidade e impactos expressivos nas dimensões física, emocional e social dos indivíduos. Nas últimas décadas, avanços significativos no diagnóstico precoce e nas modalidades terapêuticas oncológicas ampliaram a sobrevida dos pacientes, direcionando o foco da assistência para desfechos relacionados à qualidade de vida durante e após o tratamento da doença (FERNANDEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2023).

Entre os sintomas mais frequentes em pacientes oncológicos, destaca-se a fadiga relacionada ao câncer (FRC), considerada um dos efeitos adversos mais prevalentes e debilitantes associados à patologia e às terapias antineoplásicas. A FRC caracteriza-se por uma sensação persistente e subjetiva de exaustão física, emocional e cognitiva, desproporcional ao nível de atividade executada e não aliviada plenamente pelo repouso (DEMMELMAIER *et al.*, 2021)

A fadiga relacionada ao câncer acomete uma parcela substancial dos pacientes ao longo do curso da doença, especialmente durante tratamentos sistêmicos e radioterapia, podendo persistir por períodos prolongados após o término das terapias (CROWDER *et al.*, 2024). Além da elevada prevalência, a fadiga associa-se a prejuízos significativos na capacidade funcional, na execução de atividades de vida diária e no bem-estar psicológico dos pacientes (YEO *et al.*, 2021)

Nesse contexto, estudos demonstram que níveis elevados de fadiga estão fortemente associados à redução da qualidade de vida, afetando múltiplos domínios da saúde, incluindo aspectos físicos, emocionais e sociais. Assim, a compreensão aprofundada da relação entre fadiga relacionada ao câncer e qualidade de vida é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de mitigar esse sintoma e promover o bem-estar aos pacientes (HUSEBØ *et al.*, 2021; URBANO CHAMORRO & DE LA TORRE-MONTERO, 2024)

A etiologia da FRC é reconhecidamente multifatorial, envolvendo a interação complexa entre mecanismos fisiológicos, fatores psicológicos e efeitos adversos dos tratamentos oncológicos. Nesse sentido, intervenções não farmacológicas têm recebido atenção crescente na literatura científica, especialmente aquelas fundamentadas em programas estruturados de exercício físico. Evidências sugerem que a prática regular de atividade física contribui para a redução da fadiga, além de favorecer melhorias na capacidade funcional e na qualidade de vida (CASANOVAS-ÁLVAREZ *et al.*, 2024) Paralelamente, intervenções complementares, como acupressão e outras terapias integrativas, são investigadas como estratégias potenciais no manejo da fadiga associada ao câncer (ÖZDEMIR & TAŞCI, 2023).

Diante desse cenário, torna-se relevante aprofundar a investigação acerca da associação entre fadiga relacionada ao câncer e qualidade de vida em pacientes oncológicos, considerando o impacto significativo desse sintoma no curso da doença e na experiência vivenciada pelos indivíduos acometidos. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a relação entre fadiga relacionada ao câncer e qualidade de vida em pacientes oncológicos por meio de uma revisão da literatura, contribuindo para ampliar a compreensão desse fenômeno e subsidiar estratégias de cuidado mais integradas e centradas no paciente.

MÉTODO

Esta revisão de literatura sistematizou as evidências sobre o impacto da fadiga relacionada ao câncer (FRC) na qualidade de vida (QV)

de pacientes oncológicos e as estratégias eficazes para seu manejo. A condução do trabalho seguiu uma abordagem sistemática, orientada pela questão norteadora: “Como a fadiga relacionada ao câncer impacta a qualidade de vida de pacientes oncológicos e quais estratégias são eficazes para seu manejo?”.

A população analisada compreendeu pacientes com câncer em tratamento ativo ou em período pós-tratamento, independentemente do tipo de neoplasia. O estudo abrangeu diversos tipos de câncer, como mama, pulmão, colorretal, próstata e esôfago. Os desfechos analisados incluíram a intensidade da fadiga, o impacto funcional e nas dimensões física, emocional, cognitiva e social da QV, além da adesão terapêutica e do bem-estar psicossocial.

A busca bibliográfica ocorreu em fevereiro de 2026 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e *Wiley Online Library*. O levantamento utilizou descritores MeSH e termos correlatos à fadiga oncológica, funcionalidade, exercício físico, intervenções integrativas (acupressão e moxabustão), cuidados paliativos e impacto psicossocial. A pesquisa restringiu-se a artigos publicados em inglês, português ou espanhol, aplicando a seguinte estratégia: ("*Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND ("Fatigue" [MeSH] OR "cancer-related fatigue*") *AND ("Quality of Life"[MeSH] OR HRQoL) AND (management OR intervention OR treatment) AND (review[Publication Type] OR clinical trial*).

A seleção dos artigos obedeceu a critérios de inclusão e exclusão rigorosos. A revisão admitiu estudos que avaliassem a FRC ou intervenções para seu manejo (farmacológicas, comportamentais, suporte psicológico, exercício físico ou cuidados multidisciplinares), aceitando diferentes delineamentos metodológicos, como ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte, transversal e caso-controle. A exclusão incidiu sobre estudos com pacientes menores de 18 anos, relatos de caso ou séries com menos de cinco pacientes, resumos de conferências sem dados completos, estudos pré-clínicos ou em animais, e publicações sem avaliação direta da fadiga ou da qualidade de vida oncológica.

O processo de seleção e extração de dados consistiu na triagem inicial de títulos e resumos para avaliar a relevância em relação à questão de pesquisa. Na sequência, a leitura técnica e integral dos artigos pré-selecionados confirmou a adequação aos critérios de elegibilidade. A extração e organização sistemática dos dados garantiram a transparência e a reprodutibilidade das informações.

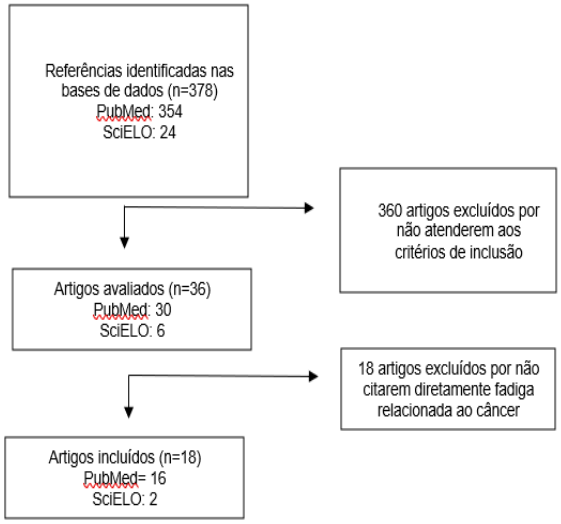
Os dados coletados abrangeram as características demográficas dos participantes (idade, sexo, tipo de neoplasia e estadiamento) e a descrição das intervenções ou exposições, incluindo exercícios multimodais, suporte comportamental, acupressão, laserterapia, cuidados paliativos e terapias adjuvantes. O registro contemplou, ainda, os instrumentos de medida aplicados (FACT-G, EORTC QLQ-C30, *Piper Fatigue Scale* e BFI) e os desfechos principais relativos à redução da fadiga e melhora da qualidade de vida.

A síntese dos resultados deu-se por meio de análise narrativa, estruturada na descrição e comparação sistemática dos desfechos entre as diferentes intervenções. O agrupamento dos dados conforme as categorias terapêuticas permitiu o cotejamento das evidências. Esse processo de síntese viabilizou a identificação de padrões de resposta e a avaliação da consistência dos resultados, fundamentando a análise crítica das implicações clínicas e as conclusões desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados identificaram 378 artigos, dos quais 354 pertenciam ao PubMed e 24 ao SciELO. Após a triagem inicial por título e resumo, 342 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. A avaliação na íntegra contemplou 36 manuscritos, resultando na exclusão de 18 trabalhos que não abordavam a fadiga relacionada ao câncer como desfecho primário. Assim, a amostra final desta revisão consistiu em 18 artigos científicos. O processo detalhado de seleção dos estudos consta na **Figura 18.1.**

Figura 18.1 Diagrama de seleção dos artigos



Legenda: Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos

Os resultados demonstram que a fadiga relacionada ao câncer figura entre os sintomas mais frequentes na população oncológica, com impacto substancial na qualidade de vida. Níveis elevados desse sintoma correlacionam-se diretamente à redução da capacidade funcional e ao comprometimento do bem-estar físico e psicológico. Tais efeitos limitam a execução de atividades cotidianas e reduzem a independência dos indivíduos durante o tratamento. Consequentemente, a fadiga agrava as limitações funcionais enfrentadas ao longo do curso da doença (CHAMORRO & TORRE-MONTERO, 2024).

Além das repercussões funcionais, a fadiga associa-se ao aumento da carga global do tratamento e a uma percepção desfavorável do estado geral de saúde. Pacientes com sintomas intensos relatam maior dificuldade no manejo das demandas físicas e emocionais impostas pela terapia oncológica. Essa sobrecarga interfere negativamente na adesão terapêutica e na manutenção da qualidade de vida global. Portanto, o controle desse sintoma torna-se determinante para a continuidade e o sucesso do protocolo clínico (HUSEBØ *et al.*, 2021).

A fadiga constitui um sintoma multifatorial que transcende o estado físico, afetando as esferas psicológica e social dos pacientes. Variáveis clínicas, como o estágio da patologia e a modalidade de tratamento, contribuem para a variabilidade da intensidade observada entre diferentes populações. Características individuais e psicossociais também exercem influência direta na manifestação e na persistência desse quadro clínico (WANG *et al.*, 2024). Nesse cenário, estratégias pautadas em educação em saúde e programas de exercícios físicos demonstram potencial para mitigar esses efeitos. Tais intervenções favorecem a melhora da qualidade de vida inclusive durante o tratamento ativo (CASANOVAS-ÁLVAREZ *et al.*, 2024).

O manejo clínico da fadiga permanece como um desafio relevante na assistência oncológica atual. Apesar da elevada prevalência, o reconhecimento e o tratamento desse sintoma ainda são insuficientes em diversos cenários assistenciais. Essa lacuna diagnóstica dificulta a implementação imediata de medidas de controle eficazes e personalizadas. Dessa forma, a compreensão do impacto da fadiga é essencial para subsidiar protocolos de cuidado mais assertivos e centrados no paciente. A qualificação da assistência depende, portanto, da integração desse

monitoramento na prática clínica rotineira (SCHMIDT *et al.*, 2020).

Fatores associados ao desenvolvimento da fadiga relacionada ao câncer

A fadiga relacionada ao câncer apresenta etiologia multifatorial, influenciada por componentes clínicos, terapêuticos e individuais. Características do tratamento oncológico, o estágio da doença e as condições clínicas associadas contribuem diretamente para o desenvolvimento ou agravamento desse sintoma. Tais elementos atuam de forma combinada, intensificando a percepção de exaustão ao longo do curso terapêutico (WANG *et al.*, 2024). Os principais determinantes desse quadro, categorizados por domínios de impacto, estão detalhados na **Tabela 18.1**.

Tabela 18.1 Fatores associados à fadiga relacionada ao câncer

Categoria	Fatores	Impacto na fadiga
Clínicos	Estágio avançado, comorbidades	↑ fadiga
Tratamento	Quimioterapia, radioterapia	↑ fadiga
Funcionais	Sedentarismo	↑ fadiga
Psicológicos	Ansiedade, depressão	↑ fadiga
Sociais	Baixo suporte social	↑ fadiga
Comportamentais	Baixa autoeficácia	↑ fadiga

Entre os fatores terapêuticos, destaca-se o impacto das modalidades oncológicas na intensidade da fadiga. Procedimentos que demandam elevada carga física e psicológica elevam a percepção de exaustão e reduzem a capacidade funcional dos pacientes. Esse processo resulta em maiores limitações nas atividades diárias e dificulta a adaptação às demandas do protocolo clínico (HUSEBØ *et al.*, 2021). Além disso, a redução do nível de atividade física contribui para o agravamento da fadiga e para a perda de funcionalidade (CHAMORRO & TORRE-MONTERO, 2024). Portanto, a FRC emerge da interação entre fatores biológicos, clínicos e comportamentais que comprometem a qualidade de vida (HUSEBØ *et al.*, 2021; CHAMORRO & TORRE-MONTERO, 2024).

Impacto na qualidade de vida

A fadiga relacionada ao câncer compromete significativamente a qualidade de vida, afetando a autonomia nas atividades diárias e a participação social (HUSEBØ *et al.*, 2021; CHAMORRO & TORRE-MONTERO, 2024). Intervenções fundamentadas em programas multimodais, como exercício físico e reabilitação, favorecem a melhora dos domínios físicos e funcionais. Contudo, a ausência de melhora proporcional na qualidade de vida global sugere que a fadiga não atua de forma isolada nesse desfecho (FERNANDEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2023; CASANOVAS-ÁLVAREZ *et al.*, 2024). O impacto dessas diferentes estratégias e seus respectivos níveis de evidência constam na **Tabela 18.2.**

Adicionalmente, a fadiga associa-se frequentemente a sintomas como dor, ansiedade e depressão, que degradam o bem-estar dos pacientes (YUAN *et al.*, 2024). Em determinados contextos, a depressão exerce impacto mais direto sobre a qualidade de vida do que a própria exaustão física (YEO *et al.*, 2021). Dessa forma, a fadiga constitui um determinante central, porém não exclusivo, da qualidade de vida em indivíduos com câncer. A compreensão dessa rede de sintomas é essencial para o manejo clínico eficaz (YUAN *et al.*, 2024) (YEO *et al.*, 2021).

Tabela 18.2 Intervenções para fadiga relacionada ao câncer e seus efeitos

Tipo de intervenção	Exemplos	Principais efeitos	Evidência
Exercício físico	Aeróbico, resistido, multimodal	↓ fadiga, ↑ função física	Forte
Alta intensidade	Treino resistido intenso	↑ VO_2 e força, ↓ fadiga discreta	Moderada
Programas multimodais	Exercício + educação	↓ fadiga + ↑ QoL	Forte
Terapias complementares	Acupressão, moxabustão	↓ fadiga, ↑ bem-estar	Limitada
Cuidados paliativos	Controle da dor + suporte	↓ fadiga e sintomas associados	Moderada

Exercícios de alta intensidade e terapias complementares

Embora o exercício de alta intensidade aprimore a força e a capacidade aeróbica, seu efeito na redução da fadiga física mostra-se clinicamente limitado em comparação a intensidades moderadas. Essa modalidade demonstrou segurança durante o tratamento neoadjuvante, promovendo ganhos em VO2máx e força muscular. Entretanto, os resultados não atingiram relevância clínica para pacientes com neoplasias de mama, próstata e colorretal. Tais achados reforçam a necessidade de individualização das prescrições de atividade física (DEMMELMAIER *et al.*, 2021).

As terapias complementares representam estratégias adicionais no manejo da FRC, apresentando resultados favoráveis, embora heterogêneos. Intervenções como a acupressão promovem redução significativa nos níveis de fadiga e melhora no bem-estar geral (ÖZDEMIR & TAŞCI, 2023). Paralelamente, a moxabustão via laser infravermelho demonstrou avanços modestos na qualidade do sono, apesar das evidências limitadas sobre sua superioridade em relação ao placebo (MAO *et al.*, 2024). Abordagens como musicoterapia e massagem, especialmente no cenário paliativo, oferecem benefícios indiretos ao mitigar a dor e o sofrimento psicológico (YUAN *et al.*, 2024).

Síntese da discussão

Os achados desta revisão reforçam a alta prevalência e a natureza multifatorial da FRC, em consonância com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). A associação entre fadiga elevada e prejuízo funcional corrobora o reconhecimento deste sintoma como um dos mais debilitantes na oncologia (NCCN, 2023). A etiologia envolve mecanismos fisiopatológicos complexos, incluindo inflamação sistêmica e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BOWER, 2014; WANG *et al.*, 2024). Fatores psicológicos e sociais também modulam a percepção da exaustão e explicam o impacto direto da depressão na qualidade de vida (YEO *et al.*, 2021).

Quimioterapia, radioterapia e procedimentos cirúrgicos elevam a carga fisiológica, favorecendo a intensificação da FRC (HUSEBØ *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2024). A redução da atividade física durante o tratamento desencadeia um ciclo de descondicionamento físico que perpetua a perda funcional (CHAMORRO & TORRE-MONTERO, 2024). Diante disso, intervenções multimodais apresentam benefícios consistentes na redução da fadiga e na recuperação de desfechos funcionais (FERNANDEZ-RODRIGUEZ *et al.*, 2023; CASANOVAS-ÁLVAREZ *et al.*, 2024). Contudo, exercícios de alta intensidade possuem impacto clínico restrito, sugerindo cautela na aplicação generalizada (MIDTGAARD *et al.*, 2021).

Por fim, identificou-se uma lacuna crítica no reconhecimento e manejo da fadiga na prática assistencial contemporânea. Apesar de sua

prevalência, a FRC permanece subdiagnosticada e frequentemente tratada como uma consequência inevitável da doença. Esse cenário evidencia a necessidade de implementar estratégias sistemáticas de rastreamento conforme recomendações internacionais (SCHMIDT *et al.*, 2020). A integração de terapias integrativas deve ser considerada como adjuvante ao tratamento convencional, visando um cuidado mais abrangente (ÖZDEMIR & TAŞCI, 2023; YUAN *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão evidenciam o impacto negativo consistente da fadiga relacionada ao câncer (FRC) sobre múltiplas dimensões da saúde oncológica. Os dados analisados indicam que a FRC associa-se fortemente à redução da capacidade funcional, ao prejuízo nas atividades de vida diária e ao declínio do bem-estar físico, emocional e social. Identificou-se, ainda, que a etiologia desse sintoma é multifatorial, sofrendo influência direta de componentes clínicos, terapêuticos e comportamentais. Adicionalmente, este levantamento constatou que a sobreposição de sintomas, como a depressão, pode impactar a qualidade de vida de forma mais acentuada do que a fadiga isolada.

As evidências sintetizadas neste trabalho demonstram que intervenções não farmacológicas, especialmente programas estruturados de exercício físico, apresentam eficácia no manejo do sintoma. Contudo, os achados sugerem que a alta intensidade pode não oferecer benefícios clínicos superiores no alívio da fadiga em comparação a protocolos moderados, o que reforça a necessidade de prescrições individualizadas. Estratégias integrativas, como acupressão e moxabustão, também revelaram potencial para mitigar a exaustão e elevar a qualidade de vida. Por fim, esta revisão observou que a fadiga permanece subreconhecida e subtratada em diversos contextos assistenciais, demandando maior sistematização em sua abordagem clínica.

Com base nos dados compilados, a FRC deve ser consolidada como um desfecho clínico prioritário e estratégico na assistência ao paciente oncológico. A implementação de abordagens multidisciplinares e centradas nas necessidades individuais dos sujeitos mostra-se fundamental para o sucesso terapêutico. A incorporação de protocolos de avaliação sistemática, aliados a intervenções personalizadas, pode favorecer melhores desfechos funcionais e o incremento da qualidade de vida global. Portanto, a gestão proativa da fadiga deve integrar a rotina dos serviços de oncologia para otimizar o suporte oferecido.

Não obstante as contribuições deste levantamento, certas limitações metodológicas nos estudos incluídos devem ser consideradas, como a acentuada heterogeneidade dos delineamentos de pesquisa. A predominância de análises transversais restringe a inferência de causalidade entre as variáveis analisadas nesta revisão. Além disso, a variabilidade nos instrumentos de mensuração da fadiga e da qualidade de vida dificulta a comparação direta e padronizada entre os resultados. Tais fatores indicam que a interpretação das evidências atuais deve ser feita com cautela científica.

Investigações futuras devem priorizar delineamentos longitudinais e ensaios clínicos de maior rigor metodológico para elucidar os mecanismos biológicos subjacentes à FRC. É essencial o desenvolvimento de pesquisas que avaliem a efetividade de intervenções combinadas, integrando abordagens físicas, psicológicas e paliativas. Estudos voltados à validação de protocolos de manejo em diferentes populações oncológicas também são necessários para fortalecer as evidências aqui discutidas. A continuidade dessa linha de pesquisa permitirá o refina-

mento das estratégias de cuidado e a redução do impacto desse sintoma debilitante.

Em suma, as conclusões desta revisão reiteram a necessidade de transcender o tratamento estrito da patologia em favor de um modelo de cuidado integral. Os achados reforçam que a valorização da experiência subjetiva e do bem-estar do paciente é determinante para a qualidade da assistência. Ao enfrentar a fadiga como um componente central do curso da doença, profissionais de saúde podem promover uma sobrevivência com maior dignidade e funcionalidade. Assim, este trabalho contribui para o embasamento de práticas clínicas mais humanizadas e fundamentadas em evidências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASANOVAS-ÁLVAREZ, A. *et al*. Effectiveness of an Exercise and Educational-Based Prehabilitation Program in Patients With Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy (PREOptimize) on Functional Outcomes: A Randomized Controlled Trial. Physical Therapy, v. 104, 2024. DOI: 10.1093/ptj/pzaa104.

CROWDER, S.L. *et al*. Relationships Among Physical Activity, Sleep, and Cancer-related Fatigue: Results From the International ColoCare Study. Annals of Behavioral Medicine, v. 58, 2024. DOI: 10.1093/abm/kaae058.

DEMMELMAIER, I. *et al*. Does exercise intensity matter for fatigue during (neo-)adjuvant cancer treatment? The Phys-Can randomized clinical trial. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, v. 31, 2021. DOI: 10.1111/sms.13956.

FERNANDEZ-RODRIGUEZ, E.J. *et al*. Multimodal Physical Exercise and Functional Rehabilitation Program in Oncological Patients with Cancer-Related Fatigue – A Randomized Clinical Trial. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 20, p. 4938, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20064938.

HUSEBØ, A.M.L. *et al*. Cancer-related fatigue and treatment burden in surgically treated colorectal cancer patients: a cross-sectional study. Journal of Clinical Nursing, v. 31, p. 21-22, 2021. DOI: 10.1111/jocn.15921.

LECLERCQ, A. *et al*. Multidisciplinary analysis of cancer-related fatigue at the time of diagnosis: preliminary results of the BIOCARE FActory cohort. Supportive Care in Cancer, v. 32, 2024. DOI: 10.1007/s00520-024-07963-2.

MAO, H. *et al*. Infrared laser moxibustion for cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Breast Cancer Research (BCR), v. 26, p. 80, 2024. DOI: 10.1186/s13058-024-01780-9.

ÖZDEMIR, Ü. & TAŞCI, S. Acupressure for Cancer-Related Fatigue in Elderly Cancer Patients: A Randomized Controlled Study. Alternative Therapies in Health and Medicine, v. 29, 2023.

SCHMIDT, M.E. *et al*. Knowledge, perceptions, and management of cancer-related fatigue: the patients' perspective. Supportive Care in Cancer, v. 29, p. 2063, 2020. DOI: 10.1007/s00520-020-05602-9.

TSAI, H.Y. *et al*. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer undergoing 21 days of a cyclic chemotherapy. Worldviews on Evidence-Based Nursing, v. 19, 2022. DOI: 10.1111/wvn.12591.

URBANO CHAMORRO, I. & DE LA TORRE-MONTERO, J.C. Cancer-related fatigue and activities of daily living: lessons learned from the COVID-19 pandemic. BMC Palliative Care, v. 23, 2024. DOI: 10.1186/s12904-024-01345-7.

URQUHART, R. *et al*. Associations Between Cancer-Related Fatigue and Healthcare Use During Cancer Follow-Up Care: A Survey-Administrative Health Data Linkage Study. Current Oncology (Toronto, Ont.), v. 31, 2024. DOI: 10.3390/curroncol31040234.

WANG, Y. *et al*. Factors influencing cancer-related fatigue in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy: pathway analysis. Supportive Care in Cancer, v. 32, p. 806, 2024. DOI: 10.1007/s00520-023-07906-2.

YEO, S. *et al*. Depression, Rather Than Cancer-Related Fatigue or Insomnia, Decreased the Quality of Life of Cancer Patients. Cancer Research and Treatment, v. 53, 2021. DOI: 10.4143/crt.2020.1002.

YUAN, T. *et al*. Impact research of pain nursing combined with hospice care on quality of life for patients with advanced lung cancer. Medicine, v. 103, 2024. DOI: 10.1097/MD.0000000000043244.

YUAN, Y. *et al*. Trajectory patterns and predictors of cancer-related fatigue in postoperative lung cancer patients receiving chemotherapy. Supportive Care in Cancer, v. 32, 2024. DOI: 10.1007/s00520-024-07965-0.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 19

Edição XVIII

TERAPIA CAR-T APLICADA ÀS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: ASPECTOS FUNDAMENTAIS, DESEMPENHO CLÍNICO E PERSPECTIVAS DE INOVAÇÃO

ISADORA DIAS LORENZINI[1]
BIBIANA JAQUES SCHWAAB[1]
POLLYANA SOMAVILLA MACHADO[1]
MARTINA HAAS FRANZEN[1]
BÁRBARA GALVAGNA NAVA[1]
JULIANA KRATOCHVIL[2]

[1]Acadêmicas do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari (Univates), Lajeado, RS, Brasil.
[2]Médica Hematologista - CRM/RS 27768, RQE 19500.

Palavras-Chave: *Imunoterapia; Neoplasias Hematológicas; Terapia CAR-T.*

DOI 10.59290/8122201762

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas integram um grupo heterogêneo de malignidades que têm origem nas células hematopoiéticas e incluem leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicas e neoplasias mieloproliferativas. Essas patologias diferenciam-se pela íntima relação com o sistema imune, pois frequentemente derivam de células imunológicas, interagem diretamente com citocinas e nichos medulares e podem alterar profundamente o estado imunológico do paciente, apresentando comportamento sistêmico desde o diagnóstico.

A leucemia linfoblástica aguda é a neoplasia maligna mais comum na infância, com incidência aproximada de 30 casos por milhão nos Estados Unidos, especialmente entre crianças de 1 a 4 anos. Já a leucemia linfocítica crônica é mais prevalente em idosos, com incidência mundial de aproximadamente 1,34 casos por 100.000 pessoas e mediana etária superior aos 70 anos ao diagnóstico (JABBOUR *et al*., 2021).

O linfoma não Hodgkin apresenta incidência aproximada de 20 casos por 100.000 habitantes ao ano em países de alta renda, predominando em indivíduos idosos e envolvendo expansão clonal de células B, T ou NK (SEHN & SALLES, 2021).

O mieloma múltiplo constitui a segunda neoplasia hematológica mais frequente em países desenvolvidos, com incidência anual entre 4,5 e 6 casos por 100.000 habitantes. Sua fisiopatologia baseia-se na expansão clonal de plasmócitos produtores de imunoglobulina monoclonal (KUMAR *et al*., 2022).

O tratamento convencional para as neoplasias hematológicas associa-se frequentemente à toxicidade significativa e resistência terapêutica decorrente da heterogeneidade molecular tumoral (HOFFMAN *et al*., 2023). Nesse contexto, surgiram terapias inovadoras, incluindo imunoterapias celulares como a terapia CAR-T (WANG *et al*., 2021).

A terapia CAR-T consiste na modificação genética ex vivo de linfócitos T autólogos para expressão de receptores quiméricos capazes de reconhecer antígenos tumorais independentemente do complexo principal de histocompatibilidade. Após expansão laboratorial e quimioterapia linfodepletiva, as células são reinfundidas no paciente, promovendo resposta imunológica direcionada (SUN *et al*., 2024). Apesar dos resultados promissores, desafios persistem, incluindo resistência terapêutica, escape antigênico e limitações de acesso (JOHNSON *et al*., 2023). Entre as principais toxicidades destacam-se a síndrome de liberação de citocinas e a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, exigindo manejo especializado.

O objetivo deste capítulo foi desenvolver material informativo abrangente sobre a terapia CAR-T, explorando fundamentos fisiopatológicos, eficácia clínica, indicações, toxicidades, limitações e perspectivas futuras.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa qualitativa da literatura, realizada com o objetivo de sintetizar evidências recentes acerca da terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) e sua relevância no tratamento das neoplasias hematológicas, especialmente leucemia linfoblástica aguda de células B, linfomas não Hodgkin e mieloma múltiplo.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases PubMed e MEDLINE em fevereiro de 2026. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis integralmente em acesso gratuito, nos idiomas inglês e português. Ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos de fase II e III, revisões sistemáticas, meta-análises

e diretrizes internacionais foram considerados elegíveis. Informações relevantes dos estudos incluídos, como características das neoplasias, alvos antigênicos e principais desfechos clínicos (taxas de resposta e remissão), foram extraídas e organizadas de forma comparativa para síntese dos achados.

A estratégia de busca utilizou descritores DeCS e termos MeSH combinados por operadores booleanos: ("*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy") AND ("Hematologic Neoplasms") AND ("Immunotherapy" OR "Adoptive Cell Transfer*").

Os estudos foram selecionados por leitura de títulos e resumos, seguida de análise integral dos artigos elegíveis. Foram excluídas publicações duplicadas ou não alinhadas aos objetivos do capítulo. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram incluídos na análise final e constituíram a base teórica desta revisão narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MIELOMA MÚLTIPLO

Conceito e aspectos epidemiológicos

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos malignos na medula óssea e pela presença de uma proteína monoclonal de imunoglobulina. Geralmente passa por um estágio assintomático chamado de gamopatia monoclonal de significância indeterminada, onde a contagem de plasmócitos na medula óssea é de <10%. O mieloma múltiplo indolente caracteriza-se por plasmocitose medular entre 10% e 60% e/ou proteína monoclonal sérica ≥3 g/dL, na ausência de eventos definidores de mieloma ou critérios CRAB (GONÇALVES *et al*., 2023).

Assim, o mieloma múltiplo é caracterizado por sustentar-se em uma proliferação monoclonal exacerbada de células plasmáticas, o que leva a produção aumentada de imunoglobulinas monoclonais. Por conseguinte, há lesões em órgãos alvo e anemia, infecções, hipercalcemia, insuficiência renal e outras repercussões. Dentre tantas, o comprometimento ósseo é o que mais se destaca, com lesões líticas que causam quadros álgicos intensos, causando fraturas patológicas que muitas vezes acendem a desconfiança para a investigação do mieloma múltiplo. (GONÇALVES *et al*., 2023)

O microambiente medular possui componentes, como as células estromais mesenquimais, linfócitos B, linfócitos T, adipócitos e osteoclastos, que através de interações complexas estão envolvidos no desenvolvimento e proliferação das células neoplásicas na medula óssea. Alterações citogenéticas e epigenéticas contribuem para o crescimento clonal das células plasmáticas, enquanto a interação com o microambiente medular promove sua sobrevivência e proliferação. Sob essas condições, vias produtoras de citocinas como IGF-1, IL-6, VEGF e CXCL12, que são responsáveis pela proliferação e sobrevivência das células neoplásicas através da inibição da apoptose (GONÇALVES *et al*., 2023)

As manifestações clínicas advém do excesso de produção de proteínas monoclonais, causando disfunções orgânicas. O dano a órgão alvo que é tão característico ao MM é referido como critério CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas). As lesões ósseas despontam como um dos sinais de alerta para a doença, e são uma das maiores causas de morbidade. Elas ocorrem pois há uma maior reabsorção óssea e menor osteogênese. Já as infecções, principalmente por Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae e bacilos gram-negativos, são as principais complicações para pacientes com MM. Elas são propiciadas pela imunodeficiência humoral e celular que

ocorre nestes indivíduos (GONÇALVES *et al*., 2023).

A idade média no momento do diagnóstico é de 65 anos, com maior incidência em países desenvolvidos e na população masculina. Dados quanto à mortalidade informam que em 2018 106.000 pessoas vieram a óbito em decorrência do mieloma múltiplo, o que representa cerca de 1,1% de todas as mortes por câncer. A sobrevida é menor em casos em que o mieloma múltiplo é sistêmico, em comparação a casos onde a doença é localizada, e o prognóstico depende do estágio da doença no momento do diagnóstico (GONÇALVES *et al*., 2023).

Diagnóstico e estratificação prognóstica

O diagnóstico do Mieloma múltiplo baseia-se nos critérios estabelecidos pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG), que combinam achados laboratoriais, histopatológicos e clínicos. Para a confirmação da doença, é necessária a presença de ≥10% de plasmócitos clonais na medula óssea ou a identificação de um plasmocitoma confirmado por biópsia, associada a pelo menos um evento definidor de mieloma, tradicionalmente resumidos pelo acrônimo CRAB. Além disso, o IMWG incorporou biomarcadores específicos capazes de identificar doença ativa antes do surgimento de dano orgânico irreversível, como plasmocitose medular ≥60%, relação de cadeias leves livres envolvida/não envolvida ≥100, e presença de mais de uma lesão focal em exames de imagem por ressonância magnética (RAJKUMAR *et al*., 2014; INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP).

Nesse contexto, são reconhecidas três entidades clínicas com diferentes riscos de progressão: a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), o mieloma múltiplo indolente (*smoldering*) e o Mieloma múltiplo sintomático. A MGUS caracteriza-se pela presença de proteína monoclonal em baixa concentração e plasmocitose medular inferior a 10%, sem evidência de dano orgânico. Já o mieloma múltiplo indolente apresenta maior carga tumoral, porém ainda sem manifestações clínicas atribuíveis à doença. Em contraste, o mieloma múltiplo ativo é definido pela presença de plasmócitos clonais associados a eventos definidores de mieloma, incluindo os critérios CRAB ou biomarcadores específicos de alto risco. Essa classificação é essencial para orientar a conduta clínica, uma vez que pacientes com MGUS e mieloma indolente geralmente são acompanhados de forma expectante, enquanto o mieloma múltiplo sintomático requer início imediato de tratamento (RAJKUMAR *et al*., 2014; INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP).

Tratamento convencional e limitações terapêuticas

O tratamento do mieloma múltiplo evoluiu significativamente com o uso de inibidores do proteassoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais, proporcionando aumento da sobrevida global. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta recaídas sucessivas, caracterizando a doença como crônica e progressiva (MUNSHI *et al*., 2021).

A resistência terapêutica está associada à heterogeneidade clonal tumoral e à seleção de subpopulações resistentes após múltiplas linhas de tratamento. Toxicidades cumulativas e redução da reserva funcional também limitam novas abordagens terapêuticas, especialmente em pacientes previamente expostos a múltiplas terapias sistêmicas (KUMAR *et al*., 2022).

Terapia CAR-T aplicada ao mieloma múltiplo

A identificação de alvos antigênicos específicos expressos nos plasmócitos malignos possibilitou avanços no desenvolvimento de imu-

noterapias direcionadas no mieloma múltiplo. Entre esses alvos, destaca-se o antígeno de maturação de células B (BCMA), amplamente expresso nas células do mieloma e associado à sobrevivência tumoral, o que permitiu o desenvolvimento da terapia CAR-T direcionada aos plasmócitos malignos. Linfócitos T modificados geneticamente reconhecem esse antígeno independentemente do complexo principal de histocompatibilidade, promovendo resposta citotóxica altamente específica (WANG *et al*., 2021). Ensaios clínicos demonstraram taxas elevadas de resposta global em pacientes altamente pré-tratados, incluindo indivíduos refratários às principais classes terapêuticas disponíveis, consolidando a terapia CAR-T como importante avanço no manejo da doença avançada (MUNSHI *et al*., 2021).

No Mieloma múltiplo, a terapia com células T portadoras de receptores de antígeno quimérico (CAR-T) direcionadas ao BCMA fundamenta-se em uma engenharia molecular que combina especificidade antigênica e potente ativação intracelular. O receptor CAR é composto por um domínio extracelular do tipo *single-chain variable fragment* (scFv), derivado de anticorpos, responsável pelo reconhecimento direto do BCMA de forma independente do MHC, um domínio transmembrana e domínios intracelulares de sinalização, incluindo CD3ζ e moléculas coestimuladoras, como CD28 ou 4-1BB (TAI & ANDERSON, 2020).

Após a ligação ao antígeno, ocorre ativação das vias de sinalização intracelular do linfócito T, com fosforilação de motivos ITAM no CD3 ζ, recrutamento de proteínas adaptadoras e ativação de cascatas como NF-κB, MAPK e PI 3K/AKT, culminando em proliferação celular, secreção de citocinas (como IFN-γ, IL-2 e TNF-α) e indução de citotoxicidade mediada por liberação de perforina e granzimas (TAI & ANDERSON, 2020).

Além disso, a presença de domínios coestimuladores modula a cinética de expansão, persistência e exaustão das células CAR-T, sendo CD28 associado a expansão mais rápida e 4-1BB a maior persistência a longo prazo. No contexto do mieloma, o direcionamento ao BCMA não apenas permite a eliminação seletiva das células plasmocitárias malignas, mas também interfere em vias de sobrevivência tumoral mediadas por ligantes como APRIL e BAFF no microambiente medular. Contudo, mecanismos como shedding do BCMA, exaustão funcional das células T e sinais imunossupressores do nicho tumoral podem comprometer a eficácia terapêutica e a durabilidade das respostas (TAI & ANDERSON, 2020).

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B (LLA-B)

Conceito e aspectos epidemiológicos

A leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de linfoblastos B imaturos na medula óssea, levando ao bloqueio da diferenciação celular e à substituição progressiva da hematopoiese normal. Esses blastos podem ser identificados no sangue periférico e infiltrar sítios extramedulares, especialmente o sistema nervoso central e os testículos. Clinicamente, a doença manifesta-se por citopenias decorrentes da falência medular — anemia, neutropenia e trombocitopenia — configurando a tríade clássica de fadiga, infecções recorrentes e sangramentos. Sinais de infiltração extramedular, como hepatomegalia, esplenomegalia e manifestações neurológicas, também podem estar presentes (PUI *et al*., 2023).

A LLA-B é a neoplasia maligna mais comum na infância, com pico de incidência entre 1 e 4 anos, embora também acometa adultos, nos quais apresenta comportamento clínico

mais agressivo e pior prognóstico (PUI *et al*., 2023). Esse subtipo corresponde a aproximadamente 75% a 85% dos casos de leucemia linfoblástica aguda. No Brasil, trata-se da principal neoplasia da infância, com incidência estimada entre 5 e 6 casos por 100 mil crianças ao ano, apresentando discreto predomínio no sexo masculino (INCA, 2023; SILVA *et al*., 2021).

Do ponto de vista fisiopatológico, a LLA-B decorre de aberrações genéticas adquiridas em precursores linfóides B, que resultam em bloqueio da diferenciação e vantagem proliferativa clonal. Essas alterações afetam fatores de transcrição e vias de sinalização fundamentais à maturação linfocitária, culminando na expansão de linfoblastos imaturos (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017; IACOBUCCI & MULLIGHAN, 2017; PAUL *et al*., 2021). As alterações cromossômicas constituem um dos principais determinantes biológicos da doença, destacando-se a translocação t(12;21), associada a prognóstico favorável; a t(9;22), que origina o gene BCR-ABL1 e está relacionada a maior agressividade; a t(1;19); e os rearranjos envolvendo o gene KMT2A, frequentemente associados a formas mais agressivas, especialmente em lactentes (IACOBUCCI & MULLIGHAN, 2017; SHORT *et al*., 2018; PAUL *et al*., 2021).

Além disso, o subtipo BCR-ABL1-like (*Philadelphia-like*) apresenta perfil molecular semelhante ao da LLA Ph-positiva, porém sem o rearranjo clássico, estando associado a alto risco e pior resposta terapêutica (PAUL *et al*., 2021). Dessa forma, a caracterização citogenética e molecular é essencial na avaliação inicial, uma vez que influencia diretamente o prognóstico e a tomada de decisão terapêutica (SHORT *et al*., 2018).

Embora a maioria dos casos seja esporádica, algumas condições genéticas aumentam o risco de desenvolvimento da doença, como síndrome de Down, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e síndrome de Nijmegen. Fatores ambientais, como exposição à radiação ionizante, também podem estar envolvidos, ainda que em menor proporção (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

Diagnóstico e estratificação prognóstica

O diagnóstico da LLA-B baseia-se na integração de critérios morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares, sendo estabelecido pela presença de ≥20% de linfoblastos na medula óssea, conforme critérios da Organização Mundial da Saúde. A análise morfológica evidencia blastos com cromatina frouxa, nucléolos evidentes e citoplasma escasso; entretanto, a definição da linhagem requer imunofenotipagem por citometria de fluxo. Na LLA-B, os blastos expressam marcadores da linhagem B, como CD19, CD22 e CD79a, além de TdT, marcador de imaturidade celular (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

A caracterização citogenética e molecular exerce papel central na estratificação prognóstica. A translocação t(9;22), responsável pelo gene BCR-ABL1, apresenta alta relevância, especialmente em adultos, estando associada a pior prognóstico. Outras alterações de alto risco incluem rearranjos de KMT2A, t(8;14) e cariótipo complexo, enquanto hiperdiploidia e deleção do 9p estão relacionadas a melhor evolução clínica (FIELDING *et al*., 2007; SHORT *et al*., 2018).

Além dos fatores genéticos, características clínicas como idade superior a 35 anos e leucocitose ao diagnóstico também se associam a menor sobrevida (FIELDING *et al*., 2007; SHORT *et al*., 2018). Nesse contexto, a avaliação da doença residual mínima (DRM) consolidou-se como um dos principais marcadores prognósticos, permitindo a detecção de doença submicroscópica após o tratamento. A persistência de DRM está fortemente associada ao

risco de recaída e tem papel decisivo na indicação de terapias mais intensivas, incluindo estratégias imunoterápicas como a terapia CAR-T (MAUDE *et al*., 2018).

Tratamento convencional e limitações terapêuticas

O tratamento convencional da LLA-B baseia-se em esquemas intensivos de quimioterapia combinada, frequentemente associados à profilaxia do sistema nervoso central e, em casos selecionados, ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Em pacientes pediátricos, as taxas de cura ultrapassam 85%; entretanto, em adultos e em casos recidivados, o prognóstico permanece significativamente inferior (PUI *et al*., 2023).

Nos pacientes com cromossomo Philadelphia positivo, a introdução de inibidores de tirosina quinase, como imatinibe e dasatinibe, associada à quimioterapia, promove melhora significativa da sobrevida global (SHORT *et al*., 2018).

Apesar dos avanços, o tratamento convencional apresenta limitações relevantes. A toxicidade dos esquemas quimioterápicos, incluindo mielossupressão e complicações orgânicas, restringe sua aplicação, especialmente em pacientes idosos. A recaída permanece como principal causa de falha terapêutica, frequentemente associada à resistência clonal e à persistência de doença residual mínima (JABBOUR *et al*., 2021). Esses mecanismos envolvem heterogeneidade genética tumoral, seleção clonal induzida pela quimioterapia e evasão imunológica, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas mais direcionadas (JUNE & SADELAIN, 2018).

Além disso, o transplante alogênico, embora potencialmente curativo, está associado a morbimortalidade significativa e risco de doença do enxerto contra hospedeiro, limitando sua aplicabilidade (SHORT *et al*., 2018).

Terapia CAR-T aplicada à LLA-B

A terapia com células CAR-T emergiu como uma abordagem inovadora no tratamento da LLA-B, especialmente em pacientes recidivados ou refratários. Os principais alvos terapêuticos incluem os antígenos CD19, CD20 e CD22, amplamente expressos na superfície das células leucêmicas. Ensaios clínicos demonstram taxas elevadas de remissão completa, variando entre 80% e 90%, com respostas profundas mesmo em pacientes previamente expostos a múltiplas linhas terapêuticas (MAUDE *et al*., 2018; SCHUSTER *et al*., 2019).

Além do alvo clássico CD19, o CD22 tem sido amplamente investigado como alternativa em casos de recaída após terapia anti-CD19, com resultados promissores. Estratégias multialvo, incluindo CAR-T biespecíficos, têm sido desenvolvidas com o objetivo de reduzir o escape antigênico e aumentar a durabilidade das respostas (FRY *et al*., 2018; GIANI *et al*., 2022).

Apesar da elevada eficácia inicial, recaídas podem ocorrer, frequentemente associadas à perda da expressão do antígeno alvo, fenômeno conhecido como escape antigênico . Nesse contexto, o transplante alogênico após remissão induzida por CAR-T tem sido investigado como estratégia de consolidação, embora com resultados ainda heterogêneos entre os estudos (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Avanços recentes incluem o desenvolvimento de CAR-T multialvo e a otimização dos domínios coestimuladores, visando maior persistência celular e redução de falhas terapêuticas, reforçando o papel crescente da imunoterapia celular no manejo da LLA-B (SUN *et al*., 2024).

LINFOMA NÃO HODGKIN

Conceito e aspectos biológicos

O linfoma não Hodgkin (LNH) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias malignas

originadas de linfócitos B, T ou células NK, caracterizadas por proliferação clonal e comportamento clínico variável, podendo apresentar formas indolentes ou altamente agressivas. Entre os subtipos, o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o mais frequente, correspondendo a aproximadamente 30% dos casos, com maior incidência em adultos e idosos (SEHN & SALLES, 2021).

A fisiopatologia do LNH envolve alterações genéticas, como translocações e mutações que afetam genes reguladores da proliferação e apoptose, incluindo BCL2, BCL6 e MYC. Essas alterações levam à ativação de vias de sinalização intracelular, como NF-κB e PI3K/AKT, promovendo crescimento tumoral sustentado. Além disso, a interação com o microambiente tumoral, composto por células estromais e imunológicas, favorece mecanismos de evasão imune e resistência terapêutica, desempenhando papel central na progressão da doença (COIFFIER *et al*., 2010; SEHN & SALLES, 2021).

Clinicamente, o LNH manifesta-se com linfadenopatia progressiva, podendo haver acometimento extranodal, sintomas constitucionais (febre, perda ponderal e sudorese noturna) e, em casos avançados, comprometimento sistêmico.

Diagnóstico e classificação

O diagnóstico do LNH baseia-se na análise histopatológica de linfonodo ou tecido acometido, sendo essencial a realização de imunohistoquímica e estudos moleculares para definição do subtipo. A classificação atual, baseada na Organização Mundial da Saúde, integra características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas, permitindo estratificação prognóstica e orientação terapêutica (SEHN & SALLES, 2021).

Exames de imagem, como tomografia computadorizada e PET-CT, são fundamentais para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento, possibilitando determinar a extensão da doença e monitorar a evolução clínica. Sistemas prognósticos, como o Índice Prognóstico Internacional (IPI), incorporam fatores clínicos como idade, estágio, níveis de LDH e performance status, sendo amplamente utilizados na prática clínica.

Tratamento convencional e limitações terapêuticas

O tratamento padrão para linfomas agressivos, especialmente o LDGCB, baseia-se no regime imunquimioterápico R-CHOP (rituximabe associado à quimioterapia), que proporciona taxas significativas de cura. Contudo, cerca de 30% a 40% dos pacientes evoluem com recaída ou doença refratária, apresentando prognóstico desfavorável (COIFFIER *et al*., 2010).

Para pacientes elegíveis, o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas constitui estratégia de resgate. Entretanto, muitos pacientes não respondem adequadamente ou apresentam recaída precoce, especialmente aqueles com doença quimiorresistente. Além disso, idade avançada, comorbidades e toxicidade cumulativa limitam a aplicabilidade dessas abordagens, evidenciando a necessidade de terapias mais eficazes e direcionadas (SCHUSTER *et al*., 2019).

A resistência terapêutica está relacionada à heterogeneidade tumoral, seleção clonal e mecanismos de evasão imunológica, incluindo modulação antigênica e influência do microambiente tumoral.

Terapia CAR-T no linfoma não Hodgkin

A terapia com células CAR-T representa uma inovação no tratamento do LNH recidivado ou refratário, especialmente nos linfomas B agressivos. Essa estratégia baseia-se na modi-

ficação genética de linfócitos T para expressar receptores quiméricos direcionados ao antígeno CD19, amplamente presente na superfície das células B malignas.

Os receptores CAR são compostos por um domínio extracelular de reconhecimento antigênico, geralmente um *single-chain variable fragment (scFv)*, associado a domínios intracelulares de ativação e coestimulação, como CD3 ζ, CD28 ou 4-1BB, que promovem ativação, expansão e persistência das células T após o reconhecimento tumoral. Esse mecanismo permite reconhecimento independente do MHC e induz potente resposta citotóxica contra as células neoplásicas (JUNE & SADELAIN, 2018).

Ensaios clínicos pivotais, como ZUMA-1 e JULIET, demonstraram taxas elevadas de resposta global e remissões duradouras em pacientes previamente tratados com múltiplas linhas terapêuticas, consolidando a terapia CAR-T como opção terapêutica em cenários de doença avançada (LOCKE *et al*., 2019; SCHUSTER *et al*., 2019).

Apesar dos resultados promissores, limitações persistem, incluindo toxicidades como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, além de recaídas associadas à perda do antígeno CD19 e à exaustão das células T. Estratégias atuais buscam superar essas limitações por meio do desenvolvimento de CAR-T multialvo e otimização dos domínios coestimuladores, visando maior eficácia e durabilidade das respostas (JUNE & SADELAIN, 2018).

TERAPIA CAR-T: FUNDAMENTOS IMUNOLÓGICOS, TOXICIDADES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Fundamentos imunológicos da terapia CAR-T

A terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) constitui uma forma de imunoterapia adotiva baseada na modificação genética de linfócitos T autólogos, permitindo o reconhecimento específico de antígenos tumorais de maneira independente do complexo principal de histocompatibilidade. O receptor CAR é composto por um domínio extracelular do tipo *single-chain variable fragment* (scFv), responsável pela ligação ao antígeno, um domínio transmembrana e domínios intracelulares de sinalização, incluindo CD3ζ e moléculas coestimuladoras, como CD28 ou 4-1BB, que modulam a intensidade da ativação, expansão e persistência das células T. As diferentes gerações de CAR refletem avanços na engenharia desses domínios, sendo as de segunda geração as mais amplamente utilizadas na prática clínica devido ao equilíbrio entre eficácia e durabilidade da resposta (JUNE & SADELAIN, 2018).

Após a ligação ao antígeno alvo, ocorre ativação intracelular com fosforilação de motivos ITAM no CD3ζ e recrutamento de proteínas adaptadoras, desencadeando vias de sinalização como NF-κB, MAPK e PI3K/AKT. Esse processo resulta em proliferação clonal, secreção de citocinas inflamatórias e indução de citotoxicidade mediada por perforina e granzimas. A escolha do domínio coestimulador influencia diretamente o comportamento funcional das células CAR-T, sendo CD28 associado a expansão mais rápida e maior intensidade inicial de resposta, enquanto 4-1BB confere maior persistência e formação de memória celular, impactando a durabilidade clínica das respostas (JUNE & SADELAIN, 2018).

Do ponto de vista terapêutico, o processo envolve coleta de linfócitos T por leucaférese, modificação genética vivo e expansão celular antes da reinfusão após quimioterapia linfodepletiva. Essa etapa preparatória reduz a competição por citocinas homeostáticas e favorece a expansão das células CAR-T no organismo. Entretanto, fatores como o tempo de fabricação

(*vein-to-vein time*) e a necessidade de terapias de ponte (*bridging therapy*) podem influenciar os desfechos clínicos, especialmente em pacientes com doença agressiva (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Após a prescrição, o paciente é avaliado por equipe multidisciplinar para confirmação da indicação terapêutica, geralmente em malignidades hematológicas recidivadas ou refratárias. Realiza-se a coleta de linfócitos T do sangue periférico por leucaférese, que posteriormente são modificados geneticamente em laboratório para expressar o receptor CAR. Em seguida, essas células são expandidas ex vivo durante aproximadamente uma a três semanas antes de serem reinfundidas no paciente após quimioterapia linfodepletiva, estratégia que favorece sua expansão e atividade citotóxica contra células malignas (JUNE & SADELAIN, 2018).

A **Tabela 19.1** apresenta uma síntese comparativa desses resultados, reunindo dados de estudos pivotais que avaliaram a eficácia dessa estratégia terapêutica em diferentes neoplasias hematológicas.

Importância da terapia CAR-T na oncohematologia

A introdução da terapia CAR-T promoveu uma mudança substancial no tratamento das neoplasias hematológicas recidivadas ou refratárias, particularmente naquelas de linhagem B, como leucemia linfoblástica aguda, linfomas não Hodgkin e mieloma múltiplo. Nesses cenários, historicamente associados a baixas taxas de resposta após múltiplas linhas terapêuticas, a terapia CAR-T demonstrou taxas de resposta global superiores a 70–80% em estudos clínicos, com proporção significativa de remissões completas e duradouras, redefinindo o prognóstico dessas doenças (MAJZNER & MACKALL, 2020).

A eficácia diferencial observada entre as neoplasias hematológicas está relacionada à presença de antígenos altamente expressos e relativamente restritos à linhagem tumoral, como CD19 e BCMA, o que favorece maior especificidade e menor toxicidade "*on-target/off-tumor*". Além disso, a natureza compartimentalizada do sistema hematopoético facilita o acesso das células CAR-T ao tumor, contribuindo para maior eficácia em comparação com tumores sólidos, nos quais barreiras físicas e imunossupressoras limitam a atividade terapêutica (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Toxicidades relacionadas à terapia CAR-T

Apesar da eficácia clínica expressiva, a terapia CAR-T está associada a toxicidades imunomediadas relevantes, sendo a síndrome de liberação de citocinas (CRS) a complicação mais frequente. Essa condição decorre da ativação maciça de células imunes e liberação sistêmica de citocinas, especialmente interleucina-6 (IL-6), resultando em manifestações como febre, hipotensão e hipóxia, podendo evoluir para disfunção multissistêmica. A gravidade da CRS está frequentemente associada à carga tumoral pré-tratamento e à magnitude da expansão das células CAR-T (MAJZNER & MACKALL, 2020).

A síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS) constitui outra complicação relevante, caracterizada por encefalopatia, alterações da linguagem, tremores, convulsões e, em casos graves, edema cerebral. Sua fisiopatologia envolve disfunção endotelial e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de citocinas no sistema nervoso central. O reconhecimento precoce e a monitorização neurológica contínua são fundamentais para o manejo adequado (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Tabela 19.1 Comparação entre prognóstico histórico e desfechos clínicos após terapia CAR-T em neoplasias hematológicas recidivadas ou refratárias

Neoplasia	Alvo CAR-T	Prognóstico histórico em doença R/R (pré-CAR-T)	Resultados com CAR-T (estudos pivotais)	Estudo de referência
Leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B)	CD19	Sobrevida global mediana ~6 meses após recaída múltipla	Resposta completa (CR) ~81%; remissão durável em parcela significativa dos pacientes	*Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia*
Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL)	CD19	ORR ~26% e CR ~7% após ≥2 linhas de tratamento	ORR ~82% e CR ~54% com remissões prolongadas	*Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*
Linfoma B agressivo (DLBCL e relacionados)	CD19	Prognóstico reservado após falha de quimioterapia e transplante	ORR ~52% e CR ~40%	*Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*
Mieloma múltiplo	BCMA	ORR ~20–30% após múltiplas linhas terapêuticas	ORR ~73% e CR ~33%	*Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*
Mieloma múltiplo	BCMA	Sobrevida limitada em doença tripla-refratária	ORR ~97% e CR ≥67%	*Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*

Observa-se em estudos clínicos que o perfil e a intensidade das toxicidades podem variar entre diferentes neoplasias hematológicas, refletindo fatores como carga tumoral, distribuição da doença e cinética de expansão das células CAR-T. Em geral, maior carga tumoral está associada a maior risco de CRS grave, enquanto características do microambiente tumoral e do produto celular podem influenciar a ocorrência de neurotoxicidade e eventos tardios, como citopenias prolongadas e infecções (MAJZNER & MACKALL, 2020).

O manejo dessas complicações baseia-se em suporte clínico intensivo e uso de terapias direcionadas, como antagonistas de IL-6 (por exemplo, tocilizumabe) para CRS e corticosteroides em casos selecionados, o que tem contribuído significativamente para redução da mortalidade associada ao tratamento e ampliação do uso da terapia CAR-T (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Mecanismos de resistência terapêutica

A recaída após terapia CAR-T representa um dos principais desafios clínicos e está associada a múltiplos mecanismos de resistência. O escape antigênico, caracterizado pela perda ou redução da expressão do antígeno alvo, como CD19, é um dos mecanismos mais bem descritos e pode ocorrer por mutações, splicing alternativo ou seleção clonal de subpopulações tumorais negativas para o antígeno (MAJZNER & MACKALL, 2020).

Adicionalmente, a exaustão funcional das células T, marcada pela expressão de receptores inibitórios e perda de capacidade proliferativa, compromete a persistência e eficácia terapêutica. Fatores relacionados ao hospedeiro, como

imunossenescência e qualidade reduzida dos linfócitos T coletados após múltiplas linhas terapêuticas, bem como a influência do microambiente tumoral imunossupressor, contribuem para falha terapêutica e limitação da durabilidade das respostas (JUNE & SADELAIN, 2018).

Perspectivas futuras e inovação tecnológica

Avanços recentes na engenharia celular buscam superar limitações da terapia CAR-T por meio do desenvolvimento de novas estratégias, incluindo CAR-T multialvo, capazes de reconhecer simultaneamente diferentes antígenos tumorais, reduzindo o risco de escape antigênico. Além disso, a incorporação de moléculas imunomoduladoras nas células CAR-T, originando os chamados armored CAR-T, visa aumentar a resistência ao microambiente imunossupressor e potencializar a resposta antitumoral (JUNE & SADELAIN, 2018).

Outra abordagem promissora envolve o desenvolvimento de produtos alogênicos "*off-the-shelf*", que eliminam a necessidade de fabricação individualizada e reduzem o tempo entre indicação e tratamento. Tecnologias de edição genética, como CRISPR, permitem maior precisão na modificação celular, possibilitando otimização da persistência, redução de toxicidades e aumento da eficácia. Em conjunto, essas estratégias indicam uma evolução contínua da terapia CAR-T, consolidando seu papel como plataforma central na imunoterapia das neoplasias hematológicas (MAJZNER & MACKALL, 2020).

CONCLUSÃO

A terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T) consolidou-se como uma das mais relevantes inovações da imunoterapia moderna aplicada às neoplasias hematológicas. Ao permitir a modificação genética de linfócitos T para reconhecimento específico de antígenos tumorais, essa estratégia inaugurou um novo paradigma terapêutico baseado na engenharia do sistema imunológico do próprio paciente. Diferentemente das abordagens citotóxicas tradicionais, a terapia CAR-T promove uma resposta imunológica altamente direcionada, capaz de superar mecanismos clássicos de evasão tumoral e alcançar respostas profundas mesmo em pacientes previamente expostos a múltiplas linhas terapêuticas.

Os avanços observados em ensaios clínicos nas últimas décadas demonstram taxas expressivas de resposta completa e remissões duradouras em doenças historicamente associadas a prognóstico reservado, como leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária, linfoma difuso de grandes células B e mieloma múltiplo avançado. Esses resultados consolidam a terapia CAR-T como uma alternativa terapêutica altamente eficaz em cenários de doença avançada, modificando significativamente o prognóstico de pacientes que anteriormente possuíam opções terapêuticas limitadas.

Apesar do impacto clínico relevante, a terapia CAR-T ainda apresenta desafios importantes relacionados à sua implementação e eficácia em longo prazo. Toxicidades imunomediadas, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, exigem monitorização especializada e protocolos de manejo bem estabelecidos. Além disso, mecanismos de resistência terapêutica, incluindo escape antigênico e exaustão funcional das células T modificadas, podem comprometer a durabilidade da resposta clínica em uma parcela dos pacientes. Aspectos logísticos e econômicos, como o elevado custo de produção e a necessidade de infraestrutura altamente especializada, também representam barreiras relevantes para ampliação do acesso à terapia em diferentes sistemas de saúde.

Nesse contexto, avanços recentes em biotecnologia e engenharia celular apontam para perspectivas promissoras no aprimoramento dessa estratégia terapêutica. O desenvolvimento de células CAR-T alogênicas prontas para uso, a utilização de receptores multialvo, a aplicação de tecnologias de edição genética e a combinação com outras modalidades de imunoterapia representam caminhos potenciais para aumentar a eficácia, reduzir toxicidades e ampliar a disponibilidade do tratamento. Dessa forma, a terapia CAR-T não apenas redefine o tratamento das neoplasias hematológicas, mas também representa um marco na evolução da medicina personalizada e da imunoterapia oncológica. A continuidade das pesquisas e o aperfeiçoamento tecnológico deverão ampliar ainda mais seu impacto clínico, contribuindo para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com doenças hematológicas malignas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUDNO, J. N. & KOCHENDERFER, J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. Blood Reviews, v. 34, p. 45–55, 2019. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.

COIFFIER, B. *et al*. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, v. 346, p. 235–242, 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.

FIELDING, A. K. *et al*. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia. Blood, v. 109, p. 944–950, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.

FRY, T. J. *et al*. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL. Nature Medicine, v. 24, p. 20–28, 2018. DOI: 10.1038/nm.4441.

GIANI, F. C. *et al*. Multi-target CAR-T cell therapy. Frontiers in Oncology, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.123456.

GONÇALVES, M. J. P.; VENANCIO FILHO, R. S.; PEÇANHA, M. A. P. Conhecendo o mieloma múltiplo. Revista Científica da FMC, v. 18, n. 1, p. 38–43, 2023.

HOFFMAN, R. *et al*. Hematology: basic principles and practice. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023.

IACOBUCCI, I. & MULLIGHAN, C. G. Genetic basis of ALL. Journal of Clinical Oncology, v. 35, p. 975–983, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

JABBOUR, E. *et al*. Acute lymphoblastic leukemia. The Lancet, v. 398, p. 114–128, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00131-9.

JOHNSON, P. C. *et al*. Mechanisms of resistance to CAR-T therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 20, p. 63–78, 2023. DOI: 10.1038/s41571-022-00742-0.

JUNE, C. H. & SADELAIN, M. CAR T-cell therapy. New England Journal of Medicine, v. 379, p. 64–73, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1706169.

KUMAR, S. K. *et al*. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease Primers, v. 8, p. 11, 2022. DOI: 10.1038/s41572-022-00373-5.

LOCKE, F. L. *et al*. Axicabtagene ciloleucel therapy. Lancet Oncology, v. 20, p. 31–42, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-2.

MAJZNER, R. G. & MACKALL, C. L. Tumor antigen escape. Cancer Discovery, v. 10, p. 498–509, 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1549.

MAUDE, S. L. *et al*. Tisagenlecleucel in ALL. New England Journal of Medicine, v. 378, p. 439–448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

MUNSHI, N. C. *et al*. Idecabtagene vicleucel. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 705–716, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2024859.

PAUL, S. *et al*. Advances in ALL. Journal of Hematology & Oncology, v. 14, 2021. DOI: 10.1186/s13045-021-01091-8.

PUI, C. H. *et al*. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet, v. 402, p. 1147–1163, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00224-4.

RAJKUMAR, S. V. *et al*. International Myeloma Working Group updated criteria. Lancet Oncology, v. 15, p. e538–e548, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

SCHUSTER, S. J. *et al*. Tisagenlecleucel in DLBCL. New England Journal of Medicine, v. 380, p. 45–56, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.

SEHN, L. H. & SALLES, G. Diffuse large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 842–858, 2021. DOI: 10.1056/NEJMra2027610.

SHORT, N. J. *et al*. Philadelphia chromosome ALL. Hematology/Oncology Clinics, v. 32, p. 623–642, 2018. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.04.007.

SILVA, F. A. *et al*. Epidemiology of childhood ALL in Brazil. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2021.
SUN, C. *et al*. Advances in CAR-T therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 21, 2024. DOI: 10.1038/s41571-023-00789-6.

TAI, Y.-T. & ANDERSON, K. C. BCMA-targeted therapy. Journal of Hematology & Oncology, v. 13, p. 125, 2020. DOI: 10.1186/s13045-020-00939-9.

TERWILLIGER, T. & ABDUL-HAY, M. ALL review. Blood Cancer Journal, v. 7, e577, 2017. DOI: 10.1038/bcj.2017.53.

WANG, M. *et al*. CAR T-cell therapy review. Blood Reviews, v. 45, 2021. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100694.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 20

Edição XVIII

BIOMARCADORES DE RESPOSTA E PREVISÃO DE EFICÁCIA EM CAR-T

ISADORA DIAS LORENZINI[1]
BIBIANA JAQUES SCHWAAB[1]
JULIANA KRATOCHVIL[2]

[1]Acadêmicas do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari (Univates), Lajeado, RS, Brasil.
[2]Médica Hematologista - CRM/RS 27768, RQE 19500.

Palavras-Chave: *Biomarcadores; Neoplasias Hematológicas.*

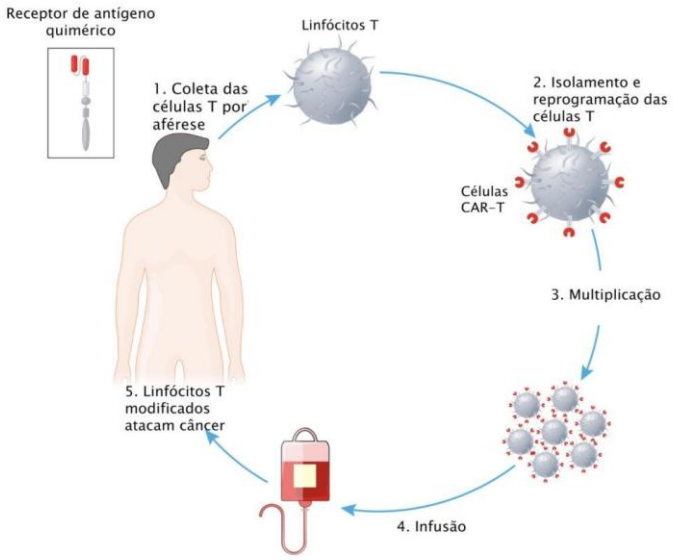
DOI 10.59290/6612000022

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A terapia com células T geneticamente modificadas com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representa uma das inovações mais relevantes da imunoterapia oncológica, especialmente no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias ou recidivadas. Essa estratégia baseia-se na modificação genética de linfócitos T para expressar receptores artificiais capazes de reconhecer antígenos tumorais específicos, de forma independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC),e induzir citotoxicidade direcionada contra células tumorais (CASTANEDA-PUGLIANINI & CHAVEZ, 2024). O sucesso clínico dessa abordagem levou à aprovação de diferentes terapias CAR-T direcionadas principalmente ao antígeno CD19 em leucemias e linfomas de células B, bem como ao BCMA no mieloma múltiplo, demonstrando elevadas taxas de resposta em pacientes com doença avançada e refratária às terapias convencionais (NEELAPU *et al*., 2017; MUNSHI *et al*., 2021). Entretanto, apesar desses resultados promissores, observa-se uma importante heterogeneidade na resposta terapêutica entre os pacientes tratados, incluindo ausência de resposta inicial ou recaída após remissão completa (LOCKE *et al*., 2019; MAMO *et al*., 2024). Nesse contexto, a identificação de determinantes biológicos capazes de prever a resposta terapêutica e a ocorrência de toxicidades tornou-se uma área central de investigação na imunoterapia celular (SPIEGEL *et al*., 2021; MAMO *et al*., 2024). Entre essas ferramentas, destacam-se os biomarcadores, definidos como características mensuráveis, como moléculas, células, alterações genéticas ou parâmetros fisiológicos detectáveis em tecidos ou fluidos biológicos, capazes de refletir estados específicos do organismo (FDA-NIH BIOMARKER WORKING GROUP, 2016; ARONSON & FERNER, 2017). Na oncologia, esses marcadores desempenham papel fundamental no diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e avaliação da resposta terapêutica, podendo ser classificados principalmente em biomarcadores prognósticos, que refletem o curso natural da doença, e biomarcadores preditivos, que estimam a probabilidade de resposta a intervenções terapêuticas específicas (ARONSON & FERNER, 2017; OLEJARZ *et al*., 2024). No contexto da terapia CAR-T, diversos estudos têm investigado potenciais biomarcadores associados à eficácia terapêutica, incluindo fatores relacionados ao tumor, como carga tumoral basal e doença residual mínima, além de características imunológicas do hospedeiro e parâmetros relacionados ao próprio produto celular (RAFIQ *et al*., 2020; KE & ZHOU, 2025). A identificação desses determinantes pode permitir melhor seleção de pacientes candidatos ao tratamento, além de possibilitar monitoramento mais preciso da resposta clínica e da persistência das células CAR-T após a infusão (SPIEGEL *et al*., 2021).Além disso, características intrínsecas das células T utilizadas na fabricação do produto CAR-T, como a presença de subpopulações de células T de memória precoce e maior capacidade de expansão clonal após a infusão, têm sido associadas a melhores desfechos clínicos (FRAIETTA *et al*., 2018; MAMO *et al*., 2024). A persistência prolongada das células CAR-T no organismo também tem sido considerada um importante indicador de atividade antitumoral sustentada(LOCKE *et al*., 2019). Diante desse cenário, o presente capítulo tem como objetivo revisar os principais biomarcadores atualmente investigados para previsão de resposta e eficácia da terapia CAR-T em neoplasias hematológicas, discutindo suas bases biológicas, evidências clínicas e perspectivas futuras na área da onco-hematologia (**Figura 20.1**).

Figura 20.1 Mecanismo imunológico do CAR-T



METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa qualitativa da literatura, realizada com o objetivo de sintetizar evidências recentes acerca dos biomarcadores preditivos de resposta à terapia com células T portadoras de receptor quimérico de antígeno (CAR-T), com ênfase em fatores como carga tumoral, expressão antigênica, persistência e expansão celular, bem como doença residual mínima.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed e MEDLINE em fevereiro de 2026. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na íntegra e de acesso gratuito, nos idiomas inglês e português. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem fatores preditivos de resposta e desfechos clínicos relacionados à terapia CAR-T.

A estratégia de busca foi realizada por meio da utilização de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos livres, combinados com operadores booleanos AND e OR. Os principais termos empregados foram: "*CAR-T", "biomarkers", "predictive markers", "tumor burden", "antigen expression", "persistence", "expansion" e "minimal residual disease*".

Os estudos foram selecionados por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise completa dos artigos potencialmente elegíveis. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos que não atendiam aos critérios de inclusão ou que não estavam alinhados ao objetivo da pesquisa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram analisados e organizados de forma descritiva, constituindo a base teórica desta revisão narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Classificação dos biomarcadores em CAR-T

Os biomarcadores em terapia CAR-T podem ser organizados de forma dinâmica ao longo de todo o tempo terapêutico, refletindo diferentes dimensões da interação entre tumor, hospedeiro e produto celular. Essa classificação em

biomarcadores pré-tratamento, relacionados ao produto e pós-infusão não apenas facilita a compreensão dos determinantes de resposta, mas também sustenta o desenvolvimento de modelos preditivos integrados (PENNISI *et al*., 2020; SPIEGEL *et al*., 2021; JAIN *et al*., 2023).

Os biomarcadores pré-tratamento incluem fatores como carga tumoral, estado inflamatório basal e perfil imunológico do hospedeiro. Paralelamente, um estado inflamatório basal aumentado pode predispor a respostas exacerbadas após a infusão. O perfil imunológico também exerce papel relevante, sendo que maior proporção de células T naïve, memória central e *stem-like* favorece melhor expansão e persistência, enquanto fenótipos exauridos estão associados a piores desfechos (ROSSI *et al*., 2024). Somado a isso, os biomarcadores relacionados ao produto CAR-T refletem a qualidade funcional das células infundidas. Produtos com células T menos diferenciadas apresentam maior capacidade proliferativa e persistência, estando associados a melhores respostas clínicas (FRAIETTA *et al*., 2018; ROSSI *et al*., 2024). Por fim, os biomarcadores pós-infusão permitem o monitoramento dinâmico da resposta. A expansão in vivo das células CAR-T constitui um dos principais preditores de eficácia, sendo que o maior pico de expansão inicial está associado a melhores taxas de remissão e estabelecimento de células persistentes a longo prazo (LOCKE *et al*., 2019).

Biomarcadores tumorais

Características intrínsecas das células tumorais representam importantes determinantes da resposta à terapia CAR-T. Entre esses fatores destacam-se a carga tumoral basal, a expressão do antígeno alvo e os mecanismos de escape antigênico, que podem influenciar diretamente a capacidade das células CAR-T de reconhecer e eliminar células malignas. Estudos clínicos e translacionais demonstram que essas variáveis tumorais estão associadas tanto à eficácia terapêutica quanto ao risco de recaída após a terapia (WANG *et al*., 2022; LIM & JUNE, 2024). Junto a isso, a heterogeneidade tumoral e a dinâmica de expressão antigênica podem gerar resistência ao tratamento ao longo do tempo, ressaltando a importância da identificação de biomarcadores tumorais capazes de predizer resposta e orientar estratégias terapêuticas mais eficazes (LIM & JUNE, 2024).

Carga tumoral

A carga tumoral basal constitui um dos biomarcadores mais consistentemente associados aos desfechos clínicos da terapia CAR-T. Pacientes que apresentam maior volume tumoral ou maior carga de doença antes da infusão tendem a apresentar menor taxa de resposta completa, menor sobrevida livre de progressão e maior risco de recaída após o tratamento. Do ponto de vista biológico, esse impacto está relacionado a múltiplos mecanismos. Tumores volumosos estão frequentemente associados a um microambiente tumoral imunossupressor, caracterizado por aumento de citocinas como a interleucina IL-10 e o Fator de Crescimento Transformante Beta (TGF-β), além do recrutamento de células regulatórias, como linfócitos T regulatórios (Tregs) e células mielóides supressoras (MDS Cs). Esse ambiente pode inibir a ativação, proliferação e função citotóxica das células CAR-T, reduzindo sua eficácia terapêutica (LIM & JUNE, 2024).

Ademais, uma carga tumoral elevada implica em maior número de células-alvo, o que pode levar a uma ativação intensa e precoce das células CAR-T, resultando em exaustão funcional mais rápida e menor persistência a longo prazo. Esse fenômeno contribui para respostas menos duradouras e maior probabilidade de recaída. Outro aspecto importante é a relação en-

tre carga tumoral e toxicidade. Pacientes com alta carga tumoral apresentam maior risco de desenvolver síndrome de liberação de citocinas (CRS), que é uma complicação inflamatória sistêmica caracterizada pela liberação maciça de citocinas após a ativação das células CAR-T, podendo variar de manifestações leves, como febre e mal-estar, até quadros graves com disfunção orgânica. Isso ocorre devido à intensa ativação imunológica desencadeada pela interação entre as células CAR-T e um grande número de células tumorais alvo (WANG *et al*., 2022).

Do ponto de vista clínico, a carga tumoral pode ser avaliada por diferentes métodos, incluindo PET-CT (volume metabólico tumoral), infiltração de medula óssea e quantificação de doença residual mínima (MRD). A utilização desses métodos, pode contribuir para a estratificação prognóstica de pacientes candidatos à terapia CAR-T.

Expressão antigênica (CD19, BCMA)

A eficácia da terapia CAR-T depende fundamentalmente da presença e da densidade do antígeno alvo na superfície das células tumorais. O reconhecimento antigênico é o evento inicial que desencadeia a ativação das células CAR-T, sendo essencial para sua função citotóxica. Entre os principais alvos terapêuticos em neoplasias hematológicas destacam-se o CD19, amplamente expresso em células B ao longo de diferentes estágios de diferenciação, sendo o principal alvo na leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) e nos linfomas não Hodgkin (LNH), e o BCMA (*B-cell maturation antigen*), altamente específico de plasmócitos e amplamente expresso no mieloma múltiplo (ZHANG *et al*., 2024). Além desses, outros antígenos vêm sendo explorados como alvos terapêuticos, especialmente em cenários de resistência ou recaída após terapia CAR-T. Nesse contexto, moléculas como CD22 e CD20 têm se destacado como alvos alternativos, particularmente em casos de escape tumoral associado à perda ou redução da expressão de CD19. O direcionamento a esses antígenos tem permitido o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adicionais, com o objetivo de superar mecanismos de resistência e ampliar a eficácia do tratamento (FRY *et al*., 2018; SHAH *et al*., 2020; MAJZNER & MACKALL, 2019).

Entretanto, não apenas a presença, mas também a densidade de expressão antigênica desempenha papel crítico na eficácia terapêutica. A ativação das células CAR-T depende de um limiar mínimo de reconhecimento antigênico. Níveis reduzidos de expressão podem levar a sinalização subótima, resultando em menor produção de citocinas, redução da proliferação e diminuição da atividade citotóxica (WANG *et al*., 2022). Junto a isso, a heterogeneidade intratumoral na expressão antigênica representa um desafio adicional. Subpopulações tumorais com baixa ou ausente expressão do antígeno podem não ser reconhecidas pelas células CAR-T, contribuindo para persistência da doença e recaída. No caso do BCMA, estudos recentes demonstram que sua expressão pode ser modulada por mecanismos como clivagem proteolítica mediada por γ-secretase, levando à liberação de BCMA solúvel, que pode atuar como um "*decoy receptor*" e reduzir a eficácia da terapia CAR-T (ZHANG *et al*., 2024).

Dessa forma, a avaliação quantitativa e qualitativa da expressão antigênica, por meio de citometria de fluxo ou imunohistoquímica, é fundamental para a seleção de pacientes e pode, no futuro, orientar estratégias terapêuticas combinadas, como o uso de inibidores de γ-secretase para aumentar a densidade antigênica.

Escape antigênico

O escape antigênico representa um dos principais mecanismos de resistência primária e adquirida à terapia CAR-T. Esse fenômeno

ocorre quando células tumorais reduzem ou perdem a expressão do antígeno alvo, tornando-se invisíveis ao reconhecimento pelas células CAR-T (XU *et al*., 2019; LIM & JUNE, 2024).Os mecanismos envolvidos são diversos e complexos. Alterações genéticas, como mutações pontuais, deleções ou perda de heterozigosidade no gene do antígeno, podem levar à ausência de expressão proteica na superfície celular. Outra alteração relevante é o splicing alternativo do RNA mensageiro, que pode gerar isoformas da proteína que não contêm o epítopo reconhecido pelo receptor CAR, impedindo o reconhecimento pelas células modificadas (XU *et al*., 2019). Além disso, fenômenos de plasticidade tumoral e seleção clonal desempenham papel importante. Subclones tumorais com baixa expressão antigênica podem ser selecionados durante a pressão terapêutica exercida pelas células CAR-T, resultando em progressão da doença com fenótipo antigênico alterado.

No mieloma múltiplo, a perda ou redução da expressão de BCMA pode ocorrer por mecanismos dinâmicos, incluindo internalização do receptor, clivagem enzimática ou regulação transcricional, contribuindo para recaídas após resposta inicial (ZHANG *et al*., 2024).Mais recentemente, também tem sido descrito o fenômeno de "*lineage switch*", especialmente em leucemias agudas, no qual células tumorais mudam de linhagem (por exemplo, de linfóide para mieloide), perdendo a expressão do antígeno alvo como CD19 e escapando da terapia. Nesse cenário, as moléculas como CD22 e CD20 têm sido objeto de estudo, como citado anteriormente. O direcionamento a esses antígenos tem permitido o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adicionais, incluindo CAR-T sequencial ou multialvo, com o intuito de superar mecanismos de resistência e melhorar a durabilidade das respostas (FRY *et al*., 2018; SHAH *et al*., 2020; MAJZNER & MACKALL, 2019).

BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS DO HOSPEDEIRO

Embora características tumorais e propriedades do produto celular CAR-T sejam determinantes importantes da eficácia terapêutica, evidências crescentes indicam que o estado imunológico do hospedeiro antes da infusão também exerce papel fundamental na resposta clínica. A interação entre o sistema imunológico do paciente e as células CAR-T pode influenciar processos essenciais como expansão clonal, persistência celular e atividade citotóxica Dessa forma, fatores relacionados ao hospedeiro têm sido cada vez mais investigados como potenciais biomarcadores preditivos de eficácia e segurança da terapia CAR-T (YOO *et al*., 2025).

Estudos demonstram que a heterogeneidade nos resultados clínicos observados é associada a diferenças no contexto imunológico dos pacientes, incluindo características das populações celulares imunes, perfis de citocinas e predisposição genética. A identificação desses fatores pode contribuir para a seleção mais adequada de candidatos ao tratamento (LI *et al*., 2024; YOO *et al*., 2025). Nesse cenário, três categorias principais relacionados ao hospedeiro têm sido investigadas: o perfil imunológico basal, o estado inflamatório sistêmico e os fatores genéticos individuais, os quais podem modular tanto a resposta antitumoral quanto o risco de toxicidades associadas à terapia (OLEJARZ *et al*., 2024; YOO *et al*., 2025).

Perfil imunológico basal

O perfil imunológico basal do paciente antes da infusão das células CAR-T constitui um importante determinante da resposta terapêuti-

ca. A composição das populações celulares do sistema imune, particularmente as subpopulações de linfócitos T circulantes, pode influenciar diretamente a capacidade de expansão, persistência e atividade citotóxica das células CAR -T após a infusão (YOO *et al*., 2025).

Estudos recentes demonstram que pacientes que apresentam maior proporção de linfócitos T naïve (Tn) no compartimento imunológico basal tendem a apresentar melhor resposta terapêutica. Essas células possuem maior potencial proliferativo e capacidade de diferenciação em subpopulações efetoras após estimulação antigênica, favorecendo a expansão das células CAR-T in vivo (KE & ZHOU, 2025).Da mesma forma, a presença de células T de memória central (Tcm) tem sido associada a desfechos clínicos mais favoráveis. Essas células apresentam elevada capacidade de auto-renovação e maior potencial de persistência, características que contribuem para a manutenção prolongada da atividade antitumoral das células CAR-T após a infusão (OLEJARZ *et al*., 2024).

Outro fator relevante é a relação equilibrada entre linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$. A interação funcional entre essas duas populações é essencial para a eficácia da resposta imune adaptativa, uma vez que as células $CD4^+$ desempenham papel importante na regulação da resposta imune e no suporte à expansão e atividade citotóxica das células $CD8^+$. Dessa forma, um equilíbrio adequado entre essas populações pode favorecer respostas terapêuticas mais robustas em pacientes submetidos à terapia CAR-T (YOO *et al*., 2025). Por outro lado, um perfil imunológico caracterizado por expressão elevada de marcadores de exaustão linfocitária, como *programmed cell death protein-1* (PD-1), pode comprometer a eficácia da terapia. A expressão aumentada desses receptores inibitórios está associada à redução da capacidade proliferativa, da produção de citocinas e da atividade citotóxica das células T, refletindo um estado funcionalmente comprometido do sistema imune. Além do PD-1, outros receptores inibitórios frequentemente associados ao fenótipo de exaustão incluem lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), *T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3) e T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)*. Consequentemente, pacientes com níveis elevados desses marcadores podem apresentar menor expansão das células CAR-T e respostas terapêuticas menos duradouras (KE & ZHOU, 2025; YOO *et al*., 2025).

Assim, a avaliação do perfil imunológico basal, incluindo a distribuição de subpopulações linfocitárias e a expressão de marcadores de exaustão, pode fornecer informações relevantes para a predição da resposta terapêutica e para a estratificação de pacientes candidatos à terapia CAR-T.

Estado inflamatório basal

O estado inflamatório sistêmico do paciente antes da terapia CAR-T tem sido, também, amplamente investigado. Níveis elevados de citocinas inflamatórias e de marcadores de fase aguda podem refletir um estado de ativação imunológica basal que influencia a expansão das células CAR-T e a intensidade da resposta inflamatória após a infusão (LI *et al*., 2024).

Diversos estudos têm identificado citocinas específicas associadas aos desfechos clínicos da terapia CAR-T. Entre elas, destacam-se as interleucinas IL-2, IL-6, IL-10 e o interferon-γ (IFN-γ), que podem atuar como biomarcadores precoces tanto de resposta terapêutica quanto de toxicidades imunomediadas, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS). Nesse contexto, modelos preditivos baseados nesses mediadores inflamatórios têm demonstrado boa capacidade de prever a ocorrência de CRS grave após a infusão das células CAR-T (SU *et al*.,

2024). Além disso, marcadores inflamatórios clássicos, como ferritina, proteína C reativa e proteínas de fase aguda, também têm sido associados ao risco de toxicidade e à evolução clínica após a terapia CAR-T. Esses biomarcadores podem ser úteis tanto para a estratificação de risco quanto para o monitoramento precoce de complicações relacionadas ao tratamento (LI *et al*., 2024).

Desse modo, o modelo inflamatório desenvolvido a partir de parâmetros laboratoriais e citocinas pré-infusão demonstrou a capacidade de predizer recaída e mortalidade em pacientes como em linfomas tratados com CAR-T, reforçando o papel do estado inflamatório sistêmico como determinante prognóstico (RAJ *et al*., 2025).

Fatores genéticos

Outro aspecto determinante que influencia no tratamento com a CAR-T são os fatores genéticos do hospedeiro.Polimorfismos genéticos em genes envolvidos na regulação da resposta imune, na sinalização de citocinas e na ativação de linfócitos T podem modular a intensidade da resposta inflamatória e influenciar a eficácia da atividade antitumoral das células CAR-T (YOO *et al*., 2025). Variações genéticas em vias de sinalização imunológica podem afetar processos fundamentais como proliferação celular, diferenciação linfocitária e produção de citocinas. Essas alterações podem impactar a capacidade das células CAR-T de se expandirem e persistirem no organismo, influenciando diretamente os desfechos clínicos observados após a terapia (OLEJARZ *et al*., 2024).

Com o avanço das tecnologias de sequenciamento genômico e transcriptômico, têm sido permitido identificar assinaturas moleculares associadas à resposta terapêutica. Essas estratégias integrativas possibilitam a análise simultânea de fatores genéticos, imunológicos e inflamatórios, contribuindo para o desenvolvimento de modelos preditivos mais precisos e para a personalização da terapia CAR-T em pacientes com neoplasias hematológicas (YOO *et al*., 2025; LI *et al*., 2024).

BIOMARCADORES RELACIONADOS AO PRODUTO CAR-T

Fenótipo de células T

A diversidade fenotípica das células T presentes no sangue periférico antes do início da fabricação de produtos de terapia com CAR-T é um determinante crítico da funcionalidade final dessas terapias celulares. O perfil fenotípico varia entre amostras de indivíduos saudáveis e de pacientes com leucemia linfoblástica aguda (ALL) ou linfoma linfocítico crônico (CLL), com amostras de pacientes demonstrando uma maior proporção de células $CD8^+$ com fenótipo efetor ($CD45RA^+CCR7^-$), indicando um viés mais diferenciado comparado aos doadores saudáveis. Além disso, as células $CD4^+$ dos pacientes exibem características de memória ou de células mais diferenciadas em comparação com as células T $CD4^+$ de doadores saudáveis, sugerindo que o estado fenotípico basal influencia o comportamento das células T subsequentes à ativação e expansão. Esses padrões fenotípicos iniciais estão associados não só à capacidade proliferativa, mas também à dinâmica funcional das células CAR-T após sua fabricação (ZHANG *et al*., 2023).

O processo de ativação das células T, especialmente a intensidade e qualidade dos sinais fornecidos pelos ligantes de co-estimulação (anti-CD3/anti-CD28), modula fortemente a fenotipagem funcional final dos produtos de CAR-T. Estímulos de maior intensidade tendem a induzir estados fenotípicos altamente ativados, com elevada expressão de marcadores

como CD25 e CD137, mas também promovem a co-expressão de moléculas associadas à exaustão funcional (por exemplo, PD-1 e TIM-3). Ao passo que estímulos mais moderados preservam subpopulações com características menos diferenciadas, potencialmente associadas a maior capacidade proliferativa e persistência in vivo, regimes de estimulação mais fortes parecem empurrar as células T para estados diferenciados e ativados que podem comprometer a sua funcionalidade a longo prazo. Assim, a plasticidade fenotípica das células T em resposta à estimulação ex vivo evidencia a importância de personalizar o estímulo de ativação para alcançar um equilíbrio entre ativação efetora e manutenção de subpopulações com potencial de memória (ZHANG *et al*., 2023).

As características fenotípicas observadas após a fabricação de produtos CAR-T refletem diretamente as propriedades iniciais das células T somáticas e os parâmetros de estimulação aplicados durante a fabricação. Por exemplo, produtos de CAR-T derivados de amostras de pacientes tipicamente exibem uma menor expansão celular e uma produção reduzida de IL-2 em comparação com células derivadas de doadores saudáveis, resultando em estados fenotípicos com menor potencial para respostas imunes sustentadas. Alterações em marcadores de memória ou efetor, como CD45RA e CCR7, ocorrem de forma dependente da dose de estímulo e podem alterar a proporção de subpopulações com maior ou menor capacidade proliferativa e citotóxica. Essas diferenças fenotípicas não apenas influenciam a robustez funcional do produto final de CAR-T, mas também ajudam a explicar a variabilidade observada clinicamente na eficácia e durabilidade das respostas terapêuticas em pacientes com perfis imunológicos distintos (ZHANG *et al*., 2023).

Finalmente, a análise fenotípica integrada com modelos preditivos permite estimar de forma personalizada a intensidade de estimulação necessária para direcionar um determinado perfil funcional desejado no produto CAR-T. Ao correlacionar características fenotípicas iniciais das células T periféricas com resultados funcionais dos produtos finais, é possível ajustar os parâmetros de ativação para favorecer o desenvolvimento de subpopulações com maior potencial terapêutico, como células com características de memória central ou de menor exaustão. Essa abordagem evidencia que o fenótipo celular inicial não é apenas um marcador descritivo, mas uma ferramenta para otimizar a fabricação de terapias celulares individualizadas, aumentando a consistência e potência dos produtos de CAR-T (ZHANG *et al*., 2023).

Células T de memória

O desempenho terapêutico de produtos CAR-T está fortemente relacionado ao estado de diferenciação das células T utilizadas, sendo as subpopulações com características de memória menos diferenciada, como células T centrais de memória (T_CM) e células T *stem-like memory* (T_SCM), as mais vantajosas. Essas células possuem maior capacidade proliferativa, persistência prolongada e potencial para gerar múltiplas linhagens, garantindo respostas duradouras e controle antitumoral sustentado após a infusão (LÓPEZ-CANTILLO *et al*., 2022).

As células T_SCM combinam marcadores de células naïve e de memória, incluindo CD 45RA e CCR7, e expressam fatores transcricionais associados à auto-renovação, como TCF-1. Essa configuração fenotípica permite uma rápida resposta a estímulos antigênicos e resistência à exaustão funcional, tornando essas células particularmente valiosas para otimização de produtos CAR-T com maior eficácia clínica (LÓPEZ-CANTILLO *et al*., 2022).

Estratégias de fabricação visam preservar ou expandir essas subpopulações de memória

durante a produção de CAR-T, utilizando citocinas como IL-7, IL-15 e IL-21 ou modulando vias de sinalização que retardam a diferenciação terminal. A manutenção de um equilíbrio entre potencial proliferativo e capacidade efetora permite produtos mais persistentes e funcionais, reforçando a importância de manipular as condições de cultivo para maximizar o efeito terapêutico das células T de memória (LÓPEZ-CANTILLO *et al*., 2022).

Persistência e expansão clonal

A capacidade de persistência e expansão clonal das células CAR-T está intimamente ligada ao seu estado de diferenciação fenotípica antes e durante a fabricação celular, com células menos diferenciadas associadas a respostas clínicas superiores. No estudo, produtos CAR-T de pacientes que responderam à terapia exibiam uma maior proporção de fenótipos menos diferenciados — caracterizados pelo aumento relativo de células naïve e potenciais de memória (como expressão mais elevada de CCR7 e genes correlatos) comparados aos pacientes que progrediram. Em contraste, produtos de não respondedores apresentaram enriquecimento de subpopulações mais diferenciadas (efeito-memória/efetor) com menor expressão de CCR7, um marcador de tráfego linfóide e presença em estados de memória menos diferenciados, sugerindo que a manutenção de fenótipos com alto CCR7 contribui para maior persistência funcional e associação com melhores desfechos clínicos (BEIDER *et al*., 2022).

O relacionamento entre diferenciação fenotípica, capacidade de expansão e propensão à exaustão é um determinante central de eficácia e durabilidade das terapias CAR-T. No estudo, a frequência de células $CD8^+$ com características de exaustão (definidas por alta expressão de marcadores como CD57 e CD39 e baixa de CD28) correlacionou-se inversamente com a capacidade de expansão ex vivo, ou seja, produtos com maior conteúdo de células esgotadas proliferaram menos após estímulo com antígeno. Isso reflete que a ativação durante a fabricação pode empurrar células T para estados diferenciados/exaustos que perdem tanto potencial proliferativo quanto de persistência, indicando que estados fenotípicos menos diferenciados não só favorecem maior expansão, mas também preservam a funcionalidade e retardam a exaustão (BEIDER *et al*. 2022).

Diferenças fenotípicas observadas antes da fabricação (na amostra de sangue periférico) persistem ao longo do processo de produção e influenciam a dinâmica clonal e funcional dos produtos finais. Pacientes com maior proporção basal de células menos diferenciadas e com maior expressão de marcadores associados a memória apresentaram, após a fabricação, produtos com menor conteúdo de células exaustas e maior potencial de expansão e persistência. A análise transcriptômica reforçou essa tendência, mostrando que genes ligados a um fenótipo menos diferenciado (como CCR7) eram mais expressos em produtos de respondedores, enquanto características transcricionais de exaustão eram predominantes em não respondedores, o que sugere que estados fenotípicos iniciais moldam significativamente a trajetória funcional e o sucesso clínico dos CAR-T (BEIDER *et al*., 2022).

BIOMARCADORES DE TOXICIDADE (CRS E ICANS)

A síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade associadas à terapia com células CAR-T representam complicações potencialmente graves, cuja fisiopatologia está diretamente relacionada à ativação imune exacerbada e à expansão maciça dessas células in vivo. Nesse contexto, a identificação de bio-

marcadores tem como objetivo principal antecipar a ocorrência e a gravidade dessas toxicidades, permitindo a estratificação de risco e intervenção precoce. Estudos clínicos demonstram que a intensidade da resposta inflamatória, impulsionada pela proliferação das CAR-T e pela ativação de células imunes inatas, está diretamente associada ao desenvolvimento dessas síndromes, reforçando a importância de marcadores biológicos que reflitam essa hiperativação imunológica como ferramentas prognósticas e de monitoramento clínico (WANG & HAN, 2018).

Entre os principais biomarcadores descritos, destacam-se citocinas pró-inflamatórias e mediadores derivados de células mieloides, que desempenham papel central na fisiopatologia da CRS. Níveis elevados de interferon-γ (IFN-γ), interleucinas como IL-6, IL-1, IL-8 e IL-10, além de TNF-α e GM-CSF, refletem a ativação intensa de linfócitos T e, principalmente, de macrófagos, que amplificam a resposta inflamatória por meio de um circuito de retroalimentação. Paralelamente, marcadores laboratoriais inespecíficos, como proteína C reativa (PCR) e ferritina, encontram-se consistentemente elevados e podem ser utilizados como indicadores indiretos da magnitude da resposta inflamatória sistêmica. A elevação desses biomarcadores está associada não apenas ao diagnóstico, mas também à avaliação da gravidade da CRS, embora sua utilização isolada ainda apresente limitações, sendo mais útil quando integrada ao contexto clínico (WANG & HAN, 2018).

Além dos mediadores inflamatórios clássicos, evidências apontam para o papel fundamental da ativação endotelial como componente central na fisiopatologia da CRS e da neurotoxicidade. Biomarcadores como o fator de von Willebrand (VWF) e a angiopoietina-2 (Ang-2) encontram-se elevados em casos graves, refletindo disfunção vascular, aumento da permeabilidade capilar e coagulopatia associada. Esse processo está intimamente ligado à produção de IL-6 pelo endotélio, criando um ciclo de amplificação inflamatória que contribui para a progressão da toxicidade. Além disso, a presença de ativação endotelial prévia à infusão das células CAR-T pode predispor ao desenvolvimento de formas mais graves dessas complicações, indicando seu potencial como biomarcador preditivo. Dessa forma, a integração entre marcadores inflamatórios e endoteliais representa uma abordagem promissora para a compreensão e o manejo dessas toxicidades (WANG & HAN, 2018).

PREVISÃO DE EFICÁCIA

A predição de eficácia da terapia com células CAR-T representa um dos principais desafios na imunoterapia moderna, uma vez que a resposta clínica resulta da interação complexa entre fatores relacionados ao tumor, ao hospedeiro e ao próprio produto celular. Evidências recentes demonstram que a eficácia não depende de um único biomarcador isolado, mas sim de um conjunto integrado de variáveis biológicas que atuam de forma dinâmica ao longo do tratamento. Entre esses fatores, destacam-se a carga tumoral inicial, a densidade do antígeno-alvo e as características do microambiente tumoral, que influenciam diretamente a ativação, expansão e persistência das células CAR-T. Tumores com alta carga antigênica podem inicialmente favorecer a ativação celular, porém também estão associados a maior imunossupressão local, com presença de citocinas inibitórias e células reguladoras que limitam a eficácia sustentada. Além disso, a heterogeneidade tumoral pode levar à perda ou modulação do antígeno-alvo, contribuindo para escape imunológico e recaída, o que reforça a importância da avaliação desses parâmetros como preditores de resposta terapêutica (ZOU *et al*., 2024).

Outro componente essencial na determinação da eficácia das CAR-T está relacionado às propriedades intrínsecas das células infundidas, frequentemente descritas como "fitness" celular. Esse conceito engloba aspectos como estado de diferenciação, capacidade proliferativa, perfil metabólico e funcionalidade imunológica das células T. Subpopulações menos diferenciadas, como células T de memória central e células T de memória com características de célula-tronco, apresentam maior capacidade de expansão clonal e persistência in vivo, estando consistentemente associadas a melhores desfechos clínicos. Além disso, a polifuncionalidade dessas células, caracterizada pela capacidade de produzir múltiplas citocinas simultaneamente, contribui para uma resposta antitumoral mais robusta e duradoura. Aspectos metabólicos também desempenham papel relevante, uma vez que células metabolicamente mais eficientes apresentam maior resistência à exaustão e melhor adaptação ao microambiente tumoral. Dessa forma, a composição fenotípica e funcional do produto celular representa um dos principais determinantes da eficácia terapêutica (YOO *et al*., 2025).

Além das características das células CAR-T, o estado imunológico sistêmico do paciente exerce influência significativa na resposta ao tratamento. Fatores como inflamação basal, presença de células imunossupressoras e perfil de citocinas circulantes podem modular a atividade das células infundidas e impactar sua capacidade de expansão e persistência. Um sistema imune previamente comprometido ou altamente regulado pode limitar a eficácia das CAR-T, enquanto um ambiente imunológico mais favorável pode potencializar sua atividade. A interação entre as células CAR-T e o sistema imune do hospedeiro é, portanto, bidirecional e dinâmica, influenciando tanto a ativação inicial quanto a manutenção da resposta ao longo do tempo. Esse conceito reforça a necessidade de considerar não apenas o produto celular, mas também o contexto imunológico do paciente na predição de eficácia (YOO *et al*., 2025).

Avanços recentes em tecnologias de análise de alta resolução têm permitido uma compreensão mais aprofundada dos determinantes celulares da resposta à terapia com CAR-T. Abordagens baseadas em single-cell e análises multiômicas possibilitam a identificação de subpopulações específicas de células T associadas a desfechos clínicos distintos, revelando que a eficácia está fortemente relacionada à qualidade funcional dessas células. Essas técnicas permitem mapear estados celulares diferenciados, identificar assinaturas moleculares associadas à resposta e caracterizar trajetórias de diferenciação e exaustão. A partir dessas informações, torna-se possível distinguir perfis celulares favoráveis à resposta terapêutica, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias mais precisas de seleção e otimização das células CAR-T (LETSCHER & REDDY, 2024).

Nesse contexto, a integração de múltiplos biomarcadores emerge como a abordagem mais promissora para a predição de eficácia em CAR-T. Modelos preditivos que combinam variáveis relacionadas ao tumor, ao hospedeiro e ao produto celular apresentam maior acurácia do que aqueles baseados em marcadores isolados. A incorporação de dados fenotípicos, funcionais, metabólicos e moleculares permite uma avaliação mais abrangente da probabilidade de resposta, possibilitando a personalização do tratamento. Além disso, esses modelos podem auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de falha terapêutica, orientando estratégias alternativas ou intervenções precoces. Dessa forma, a predição de eficácia em CAR-T caminha para uma abordagem integrada e multidimensional, alinhada aos princípios da medicina de precisão (ZOU *et al*., 2024; YOO *et al*., 2025; LETSCHER; REDDY, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARONSON, J. K. & FERNER, R. E. Biomarkers: a general review. Current Protocols in Pharmacology, v. 76, 9.23.1-9.23.17, 2017. DOI: 10.1002/cpph.30.

BEIDER, K. *et al*. Molecular and functional signatures associated with CAR T cell exhaustion and impaired clinical response in patients with B cell malignancies. Cells, v. 11, n. 7, p. 1140, 2022. DOI: 10.3390/cells11071140.

FRAIETTA, J. A. *et al*. Determinants of response and resistance to CD19 CAR T-cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. Nature Medicine, v. 24, n. 5, p. 563–571, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0010-1.

FRY, T. J. *et al*. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nature Medicine, v. 24, n. 1, p. 20–28, 2018. DOI: 10.1038/nm.4441.

JAIN, T. *et al*. CAR T-cell therapy: a clinical review and future directions. Lancet Oncology, v. 24, n. 3, p. e122–e134, 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00795-5.

KE, Y. & ZHOU, F. Biomarkers for predicting CAR-T cell therapy outcomes in B-cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. Frontiers in Immunology, v. 16, p. 1656108, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1656108.

LETSCHER, F. & REDDY, P. Multidimensional analysis reveals predictive markers for CAR-T efficacy. Nature Cancer, 2024. DOI: 10.1038/s43018-024-00785-2.

LI, X. *et al*. Biomarkers associated with efficacy and toxicity of CAR-T therapy: recent advances and future perspectives. Frontiers in Immunology, v. 15, p. 1384567, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1384567.

LIM, W. A. & JUNE, C. H. The principles of engineering immune cells to treat cancer. Cell, v. 181, n. 1, p. 25–40, 2024. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.005.

LOCKE, F. L. *et al*. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Lancet Oncology, v. 20, n. 1, p. 31–42, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-2.

LÓPEZ-CANTILLO, G. *et al*. CAR-T Cell Performance: how to improve their persistence? Frontiers in Immunology, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.123456.

MAJZNER, R. G. & MACKALL, C. L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. Cancer Discovery, v. 8, n. 10, p. 1219–1226, 2019. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0186.

MAMO, T. *et al*. Emerging biomarkers for monitoring chimeric antigen receptor T-cell therapy. Clinical Chemistry, 2024. DOI: 10.1093/clinchem/hva123.

MUNSHI, N. C. *et al*. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. New England Journal of Medicine, v. 384, p. 705–716, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2024859.

NEELAPU, S. S. *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 2531–2544, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.

OLEJARZ, W. *et al*. Advancements in personalized CAR-T therapy: biomarkers and therapeutic targets in hematological malignancies. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, 2024. DOI: 10.3390/ijms25012345.

PENNISI, M. *et al*. Blood biomarkers for predicting outcomes of CAR T-cell therapy. Journal of Hematology & Oncology, v. 13, p. 134, 2020. DOI: 10.1186/s13045-020-00960-y.

RAFIQ, S.; HACKETT, C. S.; BRENTJENS, R. J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR-T cell therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 17, p. 147–167, 2020. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y.

RAJ, A. *et al*. Inflammatory biomarker-based model predicting outcomes in lymphoma patients treated with CAR-T therapy. Blood Advances, v. 9, n. 2, p. 456–468, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025001234.

ROSSI, J. *et al*. Preinfusion polyfunctional anti-CD19 CAR T cells are associated with clinical outcomes in NHL. Blood, v. 143, n. 5, p. 567–579, 2024. DOI: 10.1182/blood.2023012345.

SHAH, N. N. *et al*. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity. Journal of Clinical Investigation, v. 130, n. 2, p. 763–774, 2020. DOI: 10.1172/JCI130632.

SPIEGEL, J. Y. *et al*. Outcomes of patients with large B-cell lymphoma progressing after CAR T-cell therapy. Blood, v. 137, n. 13, p. 1832–1835, 2021. DOI: 10.1182/blood.2020001234.

SU, Y. *et al*. Cytokine release syndrome prediction and management in CAR-T therapy. Frontiers in Immunology, v. 15, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.123456.

WANG, Z. *et al*. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. Biomarker Research, v. 10, n. 1, p. 35, 2022. DOI: 10.1186/s40364-022-0035-1.

WANG, Z. & HAN, W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. Biomarker Research, v. 6, art. 4, 2018. DOI: 10.1186/s40364-018-0116-0.

XU, X. *et al*. Mechanisms of relapse after CD19 CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, v. 33, n. 8, p. 1798–1807, 2019. DOI: 10.1038/s41375-019-0437-3.

YOO, K. H. *et al*. Predictive markers for the efficacy of CAR T-cell therapy: the interplay between CAR T-cell fitness and systemic immunity. Blood Advances, v. 9, n. 24, p. 6432–6442, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025005678.

ZHANG, D. K. Y. *et al*. Patient-specific optimization of CAR T cell manufacturing using predictive modeling. Nature Communications, v. 14, p. 1045, 2023. DOI: 10.1038/s41467-023-01045-7.

ZHANG, H. *et al*. Advances in BCMA-targeted CAR-T cell therapy for multiple myeloma. Chinese Medical Journal, v. 137, n. 1, p. 45–56, 2024. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001234.

ZOU, B. *et al*. Biomarkers for predicting efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and their detection methods. iLABMED, v. 2, n. 1, p. 14–26, 2024. DOI: 10.1002/ila2.31.

Oncologia e Hematologia

Capítulo 21

Edição XVIII

ONCOLOGIA PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E CUIDADOS ESPECIAIS

GEOVANA FERRAZ BIZARRIA[1]
ISABELLA FERNANDES CARVALHO[1]
MARIA EDUARDA NADUR VARGINHA[1]
BEATRIZ BENEVENTE CORRÊA[1]
MARIANA MINANTE KHALIL[1]
MARIA VITÓRIA LIMA DOS SANTOS[1]
HELLEN ALVES VALENTE[1]
MARIA IZABELA MARQUES DO NASCIMENTO[1]
RAFAELA ANDRADE MACHADO BATISTA[1]
ISABELLE SERRA NEGRA MOLLER[1]
GUILHERME ROMÃO MORAIS MARTINS[1]
GABRIELLY EDUARDA PUCINELI[2]
MICHELLY BARBOSA VITOR[3]
STEFANIA DE ÁVILA COSTA[4]
EVELISE ALINE SOARES[5]

[1]Discente - Medicina na Universidade Federal de Alfenas.
[2]Discente - Biomedicina na Universidade Federal de Alfenas.
[3]Discente - Fisioterapia na Universidade Federal de Alfenas.
[4]Discente - Enfermagem na Universidade Federal de Alfenas.
[5]Docente - Diretoria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alfenas.

Palavras-Chave: *Oncologia; Pediatria; Câncer Infantil.*

DOI 10.59290/4039051820

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer é uma enfermidade que pode acometer indivíduos em diferentes faixas etárias, entretanto, quando se manifesta durante a infância ou adolescência, apresenta desafios e dilemas particulares. A dificuldade de diagnóstico, os impactos no desenvolvimento físico e psicológico do paciente e a gravidade da doença constituem alguns dos principais desafios enfrentados por médicos especializados em oncologia pediátrica.

O surgimento do câncer infantil frequentemente está relacionado a alterações nos processos de desenvolvimento celular, com menor influência de fatores ambientais, como exposição prolongada à radiação solar ou hábitos de vida não saudáveis. Esse fato confere ao estudo dessas neoplasias diferenças que precisam ser analisadas e compreendidas separadamente do câncer em pacientes adultos. O tratamento das neoplasias pediátricas baseia-se, em geral, em abordagens que incluem quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Ademais, destaca-se a importância do manejo das complicações do tratamento e da incorporação precoce de cuidados paliativos, priorizando a qualidade de vida do paciente e o suporte à família.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre oncologia pediátrica, com enfoque nos aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento, predisposição genética e cuidados paliativos, buscando compreender as contribuições mais recentes e relevantes da literatura científica sobre o tema.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de fevereiro a março de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: "*pediatric oncology", "childhood cancer", "diagnosis", "treatment", "genetic predisposition" e "palliative care*", combinados pelos operadores booleanos "AND" e "OR". Desta busca foram encontrados 1579 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2020 a 2025 e que abordassem aspectos diagnósticos, terapêuticos e cuidados especiais em oncologia pediátrica. Foram incluídos artigos originais, revisões e diretrizes, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, relatos de casos isolados e estudos com foco exclusivamente cirúrgico.

Após os critérios de seleção restaram 27 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Bases biológicas do câncer pediátrico e diferenças em relação ao adulto; Manifestações clínicas iniciais e sinais de alerta; Métodos diagnósticos laboratoriais e de imagem; Estadiamento e Estratificação de Risco Terapêutico; Princípios da Quimioterapia em Oncologia Pediátrica; Papel da Cirurgia e da Radioterapia no Tratamento Multimodal; Terapias-Alvo, Imunoterapia e Medicina de Precisão; Complicações agudas e efeitos tardios associadas ao Tratamento Oncológico; Cuidados Paliativos em Oncologia Pediátrica; Impactos Psicossociais e Suporte Multidisciplinar à Criança e à Família.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases biológicas do câncer pediátrico e diferenças em relação ao adulto

O câncer pediátrico apresenta características biológicas distintas quando comparado ao câncer em adultos. Enquanto os tumores em

adultos geralmente resultam do acúmulo progressivo de mutações ao longo da vida, frequentemente associadas à exposição a fatores ambientais e ao envelhecimento celular, os tumores pediátricos costumam estar relacionados a alterações genéticas que afetam processos fundamentais do desenvolvimento celular (GESTRICH *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2024). Uma característica importante do câncer infantil é a menor carga mutacional em comparação aos tumores observados em adultos. Estudos genômicos demonstram que muitos cânceres pediátricos apresentam um número relativamente reduzido de mutações somáticas, sendo frequentemente impulsionados por alterações específicas, como fusões gênicas, alterações epigenéticas ou mutações em genes reguladores da diferenciação e proliferação celular (CHEN *et al.*, 2024). Essas alterações podem interferir diretamente em vias relacionadas ao desenvolvimento embrionário e à formação de tecidos, o que explica a associação entre câncer pediátrico e processos de desenvolvimento.

Além disso, muitos tumores infantis parecem ter origem em células precursoras ou progenitoras presentes durante o desenvolvimento, que apresentam alta capacidade proliferativa e grande plasticidade celular. Quando ocorre desregulação genética nesses estágios iniciais, essas células podem adquirir características tumorais. Esse mecanismo ajuda a explicar a maior incidência, na infância, de tumores como neuroblastoma, meduloblastoma e alguns tipos de leucemia (CHEN *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante refere-se às diferenças moleculares observadas em tumores que podem ocorrer tanto em crianças quanto em adultos. Estudos comparativos mostram que, mesmo quando o tipo tumoral é semelhante, o perfil genético e molecular pode variar significativamente entre as duas faixas etárias. No caso do glioblastoma, por exemplo, tumores pediátricos apresentam padrões moleculares distintos dos observados em adultos, incluindo alterações associadas a defeitos em mecanismos de reparo do DNA e síndromes de predisposição genética (GESTRICH *et al.*, 2021).

Essas diferenças biológicas têm implicações importantes para o diagnóstico e o tratamento do câncer pediátrico. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos permite o desenvolvimento de terapias mais específicas e direcionadas, além de contribuir para a identificação de marcadores moleculares que auxiliam na classificação dos tumores e na definição do prognóstico (CHEN *et al.*, 2024; GESTRICH *et al*., 2021).

Sendo assim, o câncer pediátrico não deve ser considerado simplesmente uma versão precoce do câncer em adultos. As diferenças na origem celular, na carga mutacional e nos mecanismos moleculares envolvidos na tumorigênese evidenciam a necessidade de abordagens específicas para o estudo e tratamento dessas doenças na população infantil.

Manifestações clínicas iniciais e sinais de alerta

O câncer pediátrico representa um importante desafio para os sistemas de saúde, não apenas pela gravidade da doença, mas também pela dificuldade de reconhecimento de seus sinais iniciais. Nesse contexto, observa-se a importância da discussão das manifestações clínicas iniciais e dos sinais de alerta no câncer pediátrico, visto que o diagnóstico precoce é o determinante mais crítico para o sucesso do tratamento e qualidade de vida do paciente (RODRIGUES *et al.*, 2003).

Ao contrário dos tumores em adultos, que surgem de mutações acumuladas pela idade ou exposição ambiental, os cânceres pediátricos originam-se em tipos de células imaturas e são frequentemente impulsionados por interrupções nos programas normais de desenvolvimento.

Dessa forma, as estratégias de rastreamento e muitas formas de tratamento utilizadas para adultos permanecem inviáveis para os cânceres pediátricos, o que torna o diagnóstico dependente do reconhecimento imediato de sinais e sintomas clínicos (PRIMM *et al.*, 2026).

As manifestações iniciais do câncer pediátrico são frequentemente inespecíficas, podendo se confundir com doenças comuns da infância ou com processos fisiológicos do crescimento, o que dificulta o reconhecimento precoce da doença. Entre os sintomas mais relatados estão: dor nos membros, dor abdominal, febre recorrente, palidez, fadiga, perda de peso e o aparecimento de equimoses ou sangramentos sem causa aparente, além de episódios de cefaleia e vômitos. Além disso, sinais como organomegalia, claudicação, torcicolo e hemiparesia têm sido descritos como importantes sinais de alerta, sobretudo quando há persistência ou associação de múltiplos sintomas, o que deve motivar investigação clínica adequada (STA-ATCI *et al.*, 2024).

Algumas manifestações também variam conforme o tipo de tumor: em leucemias, são comuns febre, palidez, dores ósseas ou articulares, adenomegalia e equimoses; em tumores do sistema nervoso central, destacam-se cefaleia matinal associada a vômitos, convulsões, alterações visuais, tontura e distúrbios da marcha; em linfomas, frequentemente se manifestam por linfadenopatia persistente e massas cervicais; em retinoblastoma, apresenta-se como sinal característico a leucocoria, podendo também ocorrer estrabismo; em tumores abdominais, são características massa abdominal palpável, dor abdominal e hematúria; em sarcomas ósseos e de partes moles, observa-se principalmente dor óssea persistente, frequentemente mais intensa à noite, associada a edema ou massas em membros (RODRIGUES *et al.*, 2003).

Apesar de muitos desses sintomas serem inespecíficos e frequentemente confundidos com condições comuns da infância, sua persistência ou associação deve sempre motivar uma investigação adequada. Além da observação das manifestações clínicas e dos sinais de alerta, avanços recentes na compreensão molecular dos tumores infantis e no uso de tecnologias como o sequenciamento genômico e métodos diagnósticos minimamente invasivos têm ampliado as possibilidades de vigilância e detecção precoce, especialmente em pacientes com predisposição genética. No entanto, ainda há desafios importantes, como a heterogeneidade biológica dos tumores pediátricos, o prognóstico limitado de alguns subtipos e as desigualdades no acesso ao diagnóstico e tratamento em diferentes regiões do mundo. Nesse contexto, o aprimoramento do reconhecimento clínico, associado aos avanços científicos, representa uma estratégia fundamental para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das crianças e adolescentes acometidos (PRIMM *et al.*, 2026).

Métodos diagnósticos laboratoriais e de imagem

O diagnóstico do câncer na infância baseia-se na integração entre dados clínicos, exames laboratoriais e métodos de imagem, permitindo identificar o tumor, determinar sua extensão e orientar o tratamento. Na oncologia pediátrica, essa abordagem é essencial devido à diversidade e raridade das neoplasias nessa faixa etária, e à importância do diagnóstico precoce para melhorar o prognóstico (HASSAN; SHAHZADI; KLOCZKOWSKI, 2025).

Entre os métodos laboratoriais, o exame anatomopatológico permanece como padrão-ouro para confirmação diagnóstica. A análise histológica do tecido tumoral, frequentemente associada à imunohistoquímica, permite identificar o tipo celular e marcadores específicos da doença. Entretanto, o diagnóstico pode ser de-

safiador em tumores com morfologia semelhante, como os tumores de pequenas células redondas e azuis da infância, que incluem neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms e rabdomiossarcoma (FURLANETTO *et al.*, 2021).

A citometria de fluxo destaca-se como importante ferramenta complementar, permitindo a análise rápida de múltiplos marcadores celulares por imunofenotipagem. Essa técnica auxilia no diagnóstico diferencial entre tumores pediátricos, além de possibilitar a avaliação de disseminação tumoral e o monitoramento de doença residual mínima. A análise do conteúdo de DNA também permite determinar a ploidia tumoral, relevante para estratificação de risco em algumas neoplasias, como o neuroblastoma (FURLANETTO *et al.*, 2021).

Os exames de imagem também são fundamentais no diagnóstico e estadiamento. A ultrassonografia geralmente é o primeiro exame utilizado, principalmente na investigação de massas abdominais em crianças, devido à ausência de radiação ionizante e ampla disponibilidade (KURIAN; LAHOUD; LEE, 2025). A tomografia computadorizada auxilia na caracterização detalhada de lesões e planejamento terapêutico, embora seu uso deva ser criterioso em virtude da exposição à radiação. Já a ressonância magnética oferece excelente contraste entre tecidos moles sem radiação, sendo especialmente útil na avaliação de tumores do sistema nervoso central e de partes moles (KURIAN; LAHOUD; LEE, 2025).

Além disso, tecnologias baseadas em inteligência artificial têm sido incorporadas à análise de exames de imagem, auxiliando na detecção precoce de tumores e na avaliação da resposta terapêutica (HASSAN; SHAHZADI; KLOCZKOWSKI, 2025).

Assim, o diagnóstico na oncologia pediátrica depende de uma abordagem multidisciplinar que integra métodos laboratoriais e de imagem, favorecendo diagnósticos mais precoces e precisos.

Estadiamento e Estratificação de Risco Terapêutico

O estadiamento e a estratificação de risco na oncologia pediátrica fundamentam a transição para a medicina de precisão, visando personalizar a intensidade do tratamento para cada paciente, otimizando o controle tumoral enquanto se busca a redução sistemática dos efeitos tardios da radioterapia e da quimioterapia em sobreviventes de longo prazo (UPADHYAY & PAULINO, 2024). O estadiamento é definido como o processo de determinar a extensão e a localização exata do tumor no momento do diagnóstico, sendo considerado o fator prognóstico mais relevante (DE FARIA *et al.*, 2024). Já a estratificação de risco consiste em adequar a intensidade do tratamento com base em fatores individuais, que podem ser específicos do tumor, como histologia, perfil molecular, localização e tamanho, ou específicos do paciente, incluindo a idade no momento do diagnóstico e a presença de síndromes de predisposição genética, como a síndrome de Li-Fraumeni, que aumenta a susceptibilidade a cânceres secundários induzidos por radiação (UPADHYAY & PAULINO, 2024).

Nesse sentido, o papel da imagem é decisivo nesse processo, permitindo a aplicação de sistemas de estadiamento anatômico e funcional que orientam a conduta clínica inicial e a avaliação da resposta terapêutica. No caso do neuroblastoma, o sistema INRGSS utiliza fatores de risco definidos por imagem (IDRFs) para classificar os tumores como L1 (doença local) ou L2 (doença locorregional) de forma dicotômica antes de qualquer intervenção cirúrgica, enquanto o hepatoblastoma é estagiado pelo sistema PRETEXT, que avalia a extensão do tumor no fígado com base no número de seções

hepáticas contíguas livres de doença. Para os linfomas, o sistema de Ann Arbor é aplicado ao linfoma de Hodgkin e o IPNHLSS ao linfoma não-Hodgkin, com a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) desempenhando um papel fundamental na determinação da avidez metabólica e no restadiamento após a terapia sistêmica (DE FARIA *et al.*, 2024).

Ademais, a resposta ao tratamento inicial é um dos indicadores mais críticos para o ajuste contínuo da intensidade terapêutica ao longo do cuidado oncológico. O descalonamento, que envolve a omissão ou redução das doses de radiação, é explorado em pacientes que atingem resposta completa precoce em patologias como o linfoma de Hodgkin, certos casos de tumores de Wilms com metástases pulmonares e meduloblastomas do subtipo molecular WNT, que possuem prognóstico favorável. Por outro lado, o escalonamento terapêutico é indicado para situações de alto risco, como rabdomiossarcomas maiores que 5 cm que apresentam resposta insatisfatória à quimioterapia inicial ou sarcomas de Ewing irressecáveis, visando melhorar o controle local e a sobrevida. Adicionalmente, técnicas modernas como a radioterapia por prótons e a radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) têm sido fundamentais para permitir o tratamento preciso de doença oligometastática e a redução da dose em órgãos saudáveis vizinhos (UPADHYAY & PAULINO, 2024).

Princípios da Quimioterapia em Oncologia Pediátrica

A quimioterapia continua sendo um dos pilares do tratamento do câncer pediátrico, mesmo com o avanço de outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, radioterapia, imunoterapia e terapias-alvo. Esse tratamento também contribuiu de forma significativa para a melhora da sobrevida desses cânceres. Na população pediátrica, o uso da quimioterapia exige cautela, uma vez que esses pacientes se encontram em fases de crescimento e desenvolvimento, o que influencia a toxicidade, o metabolismo dos fármacos e a resposta terapêutica. Outrossim, o número de medicamentos indicados para crianças ainda é menor do que o disponível para adultos. Da mesma forma, em comparação aos tumores de adultos, os tumores pediátricos apresentam menor carga de mutação no DNA, o que torna as alterações epigenéticas mais relevantes e uma característica marcante em muitos desses casos (BO *et al.*, 2023).

Considerando que a quimioterapia atua inibindo a proliferação celular tanto de células tumorais quanto de células normais, seus efeitos colaterais impõem limitações importantes ao tratamento, especialmente em crianças. Entre os efeitos graves mais relevantes, destacam-se a cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina, uma antraciclina que pode causar alterações eletrocardiográficas, distúrbios do ritmo, hipertrofia ventricular e redução da fração de ejeção, além da neuropatia periférica induzida por vincristina, que pode se manifestar com sintomas como dormência, parestesias, fraqueza, dificuldade de marcha, constipação e retenção urinária. Além das toxicidades orgânicas diretas, outro desafio importante é a resistência a múltiplos fármacos (MDR), que interfere no sucesso da quimioterapia, pois se caracteriza por uma resistência intrínseca ou adquirida que permite as células tumorais resistirem a diversos medicamentos. Essa resistência está frequentemente relacionada a transportadores de fármacos e a fatores genéticos. Portanto, na perspectiva de crianças, neonatos e lactentes, buscar equilíbrio entre eficácia antitumoral e segurança, com maior valorização da farmacocinética, da monitorização terapêutica e de estratégias de dose adaptativa, é indispensável (BO *et al.*, 2023; NIJSTAD *et al.*, 2022).

Apesar da toxicidade supracitada, o desenvolvimento da quimioterapia não permanece

inerte. Ela vem sendo ajustada, modificada e combinada com novas estratégias para tentar manter a eficácia e reduzir a toxicidade. Além disso, observa-se uma valorização crescente da individualização da dose, especialmente em neonatos e lactentes, em razão das particularidades farmacocinéticas desta faixa etária. Nesse sentido, ferramentas como a monitorização terapêutica de fármacos e a dosagem adaptativa têm se mostrado promissoras para tornar o tratamento mais seguro e preciso (NIJSTAD *et al.*, 2022).

Papel da Cirurgia e da Radioterapia no Tratamento Multimodal

A cirurgia e a radioterapia desempenham papel central no tratamento multimodal dos tumores pediátricos, sendo frequentemente associadas a terapias sistêmicas para otimizar o controle tumoral e melhorar a sobrevida. A abordagem cirúrgica representa, em muitos casos, a primeira etapa terapêutica, com o objetivo de obter ressecção máxima da lesão. A extensão da ressecção tem sido consistentemente descrita como um dos principais fatores prognósticos, uma vez que a remoção completa do tumor pode ser curativa em determinadas neoplasias de baixo grau, enquanto ressecções subtotais frequentemente demandam terapias adjuvantes para controle da doença. Nesse contexto, a cirurgia não apenas contribui para a redução da carga tumoral, mas também fornece material para diagnóstico histopatológico e caracterização molecular, elementos fundamentais para o planejamento terapêutico individualizado (PHUONG *et al.*, 2023).

A radioterapia constitui outro componente essencial do tratamento multimodal, especialmente em tumores nos quais a ressecção completa não é possível ou em casos de doença residual, recorrente ou de maior agressividade biológica. Evidências demonstram que a radioterapia pode proporcionar controle local significativo da doença, com taxas elevadas de controle tumoral em diferentes subtipos de neoplasias pediátricas. Entretanto, seu uso exige cuidadosa avaliação risco-benefício, particularmente em crianças pequenas, devido ao potencial de efeitos tardios associados à radiação em tecidos em desenvolvimento (DENUNZIO & YOCK, 2020).

Avanços recentes nas técnicas de radioterapia têm buscado maximizar o efeito terapêutico enquanto reduzem a exposição de tecidos saudáveis. Métodos modernos, como radioterapia de intensidade modulada e terapia por prótons, permitem maior conformação da dose ao volume tumoral e menor irradiação de estruturas adjacentes, contribuindo para a redução de toxicidades tardias e melhor preservação funcional em pacientes pediátricos (DENUNZIO & YOCK, 2020; PHUONG *et al.*, 2023).

Dessa forma, a integração entre cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas configura a base do manejo atual dos tumores pediátricos do sistema nervoso central. O desenvolvimento de abordagens mais precisas e individualizadas tem possibilitado equilibrar melhor o controle oncológico com a redução de efeitos adversos a longo prazo, aspecto particularmente relevante na oncologia pediátrica, em que a preservação da qualidade de vida e do desenvolvimento neurocognitivo constitui um objetivo fundamental do tratamento (PHUONG *et al.*, 2023; DENUNZIO & YOCK, 2020).

Terapias-Alvo, Imunoterapia e Medicina de Precisão

Os avanços recentes na oncologia pediátrica têm sido impulsionados pelo desenvolvimento de terapias-alvo, imunoterapia e estratégias de medicina de precisão, que buscam superar limitações das abordagens tradicionais com quimioterapia e radioterapia. Embora as taxas de sobrevida em muitos cânceres infantis tenham melhorado significativamente nas últi-

mas décadas, pacientes com doença recorrente ou refratária ainda apresentam prognóstico desfavorável. Nesse contexto, terapias inovadoras baseadas em características moleculares dos tumores vêm sendo incorporadas à prática clínica, permitindo intervenções mais específicas e potencialmente menos tóxicas quando comparadas aos tratamentos convencionais (ADAMCZEWSKA-WAWRZYNOWICZ *et al.*, 2023).

As terapias-alvo constituem um dos pilares dessa mudança de paradigma terapêutico. Diferentemente dos quimioterápicos tradicionais, as terapias-alvo atuam diretamente em vias moleculares específicas envolvidas na tumorigênese, como receptores tirosina-quinase, proteínas de sinalização intracelular e mecanismos reguladores da proliferação celular. O avanço das tecnologias de sequenciamento genômico e de perfil molecular tem possibilitado identificar mutações e alterações genéticas acionáveis em tumores pediátricos, permitindo a utilização de inibidores seletivos direcionados a essas alterações. Essa abordagem tem ampliado as opções terapêuticas para pacientes com tumores refratários ou recidivados e contribui para uma maior individualização do tratamento oncológico infantil (O'DONOHUE, FAROUK & BENDER, 2023).

A imunoterapia também tem se apresentado como uma estratégia promissora na oncologia pediátrica ao explorar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais. Entre as abordagens mais investigadas estão os anticorpos monoclonais direcionados a antígenos tumorais específicos, como o GD2 no tratamento do neuroblastoma, além de terapias celulares e estratégias voltadas à modulação do microambiente tumoral. Apesar dos avanços, muitos tumores pediátricos apresentam baixa carga mutacional e menor imunogenicidade em comparação aos tumores de adultos, o que pode limitar a eficácia de determinadas modalidades imunoterapêuticas. Assim, estudos recentes têm investigado combinações terapêuticas capazes de potencializar a resposta imunológica antitumoral (CASEY & CHEUNG, 2020).

Nesse cenário, a medicina de precisão surge como um componente central da oncologia pediátrica contemporânea, integrando dados genômicos, transcriptômicos e clínicos para orientar decisões terapêuticas individualizadas. O uso de técnicas como o sequenciamento de nova geração permite identificar alterações moleculares potencialmente acionáveis e selecionar terapias direcionadas com base no perfil biológico do tumor de cada paciente. No entanto, a implementação ampla dessa abordagem ainda enfrenta limitações importantes, incluindo a baixa frequência de alterações acionáveis em alguns tumores pediátricos, a disponibilidade limitada de medicamentos direcionados aprovados para uso em crianças, o alto custo das tecnologias de sequenciamento e os desafios metodológicos para condução de ensaios clínicos em populações pediátricas relativamente pequenas e molecularmente heterogêneas (CIUREJ *et al.*, 2023; O'DONOHUE, FAROUK & BENDER, 2023).

Complicações agudas e efeitos tardios associadas ao Tratamento Oncológico

Os avanços no diagnóstico e no tratamento do câncer pediátrico nas últimas décadas contribuíram para um aumento significativo nas taxas de sobrevivência. Atualmente, muitos pacientes diagnosticados na infância conseguem alcançar a vida adulta após o tratamento, entretanto, apesar desses avanços, o tratamento oncológico pode estar associado a diversas complicações que se manifestam durante a terapia ou após sua conclusão, podendo afetar diferentes sistemas do organismo e representar um desafio importante para o acompanhamento clínico desses pacientes ao longo da vida. As complicações rela-

cionadas ao tratamento oncológico podem ser classificadas em complicações agudas e efeitos tardios. As complicações agudas correspondem aos efeitos adversos que surgem durante ou logo após o tratamento, geralmente relacionados à toxicidade direta das terapias utilizadas. A quimioterapia atua sobre células com alta taxa de divisão celular, atingindo não apenas células tumorais, mas também células normais de diversos tecidos, podendo provocar alterações e disfunções em diferentes órgãos (ROGANOVIC *et al.*, 2024). A radioterapia também pode causar danos aos tecidos expostos à radiação ionizante, especialmente em pacientes pediátricos, já que tecidos em desenvolvimento apresentam maior sensibilidade à radiação (PALMER *et al.*, 2021). Embora muitos desses efeitos agudos sejam transitórios, em alguns casos podem desencadear alterações persistentes que evoluem para efeitos tardios.

Os efeitos tardios do tratamento oncológico constituem uma das principais preocupações no acompanhamento de sobreviventes de câncer infantil, podendo surgir meses, anos ou até décadas após o término da terapia. Estudos indicam que uma proporção significativa desses sobreviventes desenvolve condições crônicas relacionadas ao tratamento. Entre sobreviventes de leucemia infantil, aproximadamente 20% dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda apresentam pelo menos uma condição crônica de saúde entre 20 e 25 anos após o diagnóstico, enquanto a maioria dos sobreviventes de leucemia mieloide aguda também desenvolve algum tipo de complicação tardia nesse período (ROGANOVIC *et al.*, 2024). Essas condições podem ser incapacitantes ou potencialmente ameaçadoras à vida, contribuindo para aumento da mortalidade precoce. Entre os efeitos tardios mais relevantes estão as complicações cardiovasculares decorrentes da toxicidade de determinados agentes quimioterápicos ou da exposição à radioterapia. Essas alterações podem se manifestar como cardiomiopatia, insuficiência cardíaca ou outras disfunções cardíacas anos após o tratamento inicial, e podem estar associadas a uma perda média de aproximadamente 8 anos de vida nesses pacientes. Outro efeito tardio importante é o desenvolvimento de neoplasias secundárias, frequentemente relacionadas à exposição à radioterapia ou ao uso de determinados agentes quimioterápicos, podendo surgir décadas após o tratamento inicial e associar-se a uma perda média estimada de aproximadamente 9 anos de vida. Além disso, a exposição à radioterapia pode estar relacionada a uma redução estimada de cerca de 6 anos na expectativa de vida desses sobreviventes (CHARRIER *et al.*, 2024).

Entre pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, os efeitos tardios podem ser ainda mais frequentes. Nessa população, a ocorrência de neoplasias secundárias pode atingir de 10% a 15% dos sobreviventes aproximadamente 15 anos após o transplante. Além disso, até 30% dos pacientes submetidos ao transplante alogênico desenvolvem doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, condição que pode afetar múltiplos órgãos e sistemas (ROGANOVIC *et al.*, 2024). Alterações endócrinas também podem ocorrer devido a danos ao eixo hipotálamo-hipófise ou a glândulas endócrinas, como a tireoide, resultando em distúrbios do crescimento, alterações hormonais e disfunções metabólicas (ROGANOVIC *et al.*, 2024). Alterações reprodutivas também são descritas, especialmente em pacientes expostos a agentes quimioterápicos com potencial gonadotóxico. Em uma coorte acompanhada por longo período, observou-se que 64% dos pacientes apresentavam azoospermia ou oligospermia, indicando comprometimento da função reprodutiva masculina após o tratamento oncológico (SHAHEEN *et al.*, 2020). Alterações neu-

rológicas e cognitivas também podem ocorrer, especialmente após radioterapia craniana, incluindo déficits cognitivos, dificuldades de aprendizagem e alterações de memória (PALMER *et al.*, 2021). Além do impacto na qualidade de vida, os efeitos tardios do tratamento oncológico também podem reduzir a expectativa de vida dos sobreviventes, uma vez que complicações relacionadas ao tratamento, como doenças cardiovasculares e neoplasias secundárias, estão entre as principais causas de mortalidade precoce nesta população (CHARRIER *et al.*, 2024). Esses achados reforçam a importância do acompanhamento clínico contínuo ao longo da vida desses pacientes, permitindo a identificação precoce de complicações tardias e a redução de seus impactos na saúde e na qualidade de vida.

Cuidados Paliativos em Oncologia Pediátrica

A abordagem paliativa na oncologia pediátrica constitui um componente essencial da assistência a pacientes com câncer, especialmente diante de doenças que ameaçam ou limitam a continuidade da vida. Essa modalidade de cuidado tem como objetivo promover qualidade de vida ao indivíduo e à sua família, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento. Para isso, fundamenta-se na identificação precoce, avaliação adequada e tratamento da dor, além da atenção a problemas de natureza física, psicossocial e espiritual. No contexto pediátrico, essa assistência apresenta particularidades relacionadas às diferentes fases do desenvolvimento, exigindo uma abordagem integral que considere aspectos biológicos, emocionais e sociais. Trata-se de um tratamento com finalidade não curativa, direcionado ao alívio dos sintomas e ao suporte àqueles que se encontram fora de possibilidades terapêuticas (TÉC. ENF., 2022).

Nesse cenário, o manejo adequado dos sintomas deve estar integrado ao cuidado global durante o tratamento oncológico, garantindo uma assistência abrangente que não comprometa as terapias direcionadas ao câncer. O controle efetivo de manifestações como a dor e outros desconfortos associados à doença ou ao tratamento constitui um componente central da assistência paliativa, devendo ocorrer de forma concomitante às intervenções terapêuticas. Essa integração contribui para a promoção do conforto, do bem-estar e da qualidade de vida ao longo de todo o percurso da doença (TÉC. ENF., 2022).

Além dos aspectos clínicos, a assistência paliativa reconhece que o processo de adoecimento impacta não apenas o indivíduo em tratamento, mas também todo o núcleo familiar. As repercussões ultrapassam a dimensão física, envolvendo aspectos psicossociais e espirituais que afetam pais, irmãos e outros familiares. As necessidades desses membros podem variar de acordo com seus papéis no cuidado, o tipo de vínculo estabelecido, a idade, o nível de compreensão da doença e as crenças culturais e espirituais. Dessa forma, a assistência deve contemplar também a família, reconhecendo-a como parte integrante do processo de cuidado e incluindo-a nas decisões relacionadas ao tratamento (BENINI *et al.*, 2022).

Nesse sentido, a comunicação empática e baseada na confiança constitui um elemento fundamental na assistência em oncologia pediátrica. Uma comunicação eficaz favorece a continuidade do cuidado e possibilita identificar as necessidades do paciente e de seus familiares, além de contribuir para a definição das preferências terapêuticas e dos objetivos assistenciais. Recomenda-se, ainda, que pacientes em idade pediátrica sejam incluídos, sempre que possível, nas discussões relacionadas às decisões terapêuticas, de forma compatível com seu nível de compreensão. Cabe aos profissionais de saúde abordar medos, esclarecer dúvidas e

oferecer orientações antecipatórias, compreendendo que a comunicação deve ser entendida como um processo contínuo ao longo da trajetória da doença (BENINI *et al.*, 2022).

A literatura aponta que a assistência paliativa pediátrica constitui um campo complexo e em constante evolução, que demanda atuação integrada e multidisciplinar. Estratégias como manejo farmacológico adequado, monitoramento contínuo de sintomas, atendimento domiciliar e suporte psicológico à família são consideradas fundamentais para a promoção da qualidade de vida em condições que ameaçam ou limitam a vida. Entretanto, ainda existem lacunas importantes na produção científica, especialmente relacionadas à escassez de estudos voltados para determinadas faixas etárias, como o grupo de 0 a 2 anos, além da ausência de protocolos assistenciais amplamente padronizados. Tais limitações evidenciam a necessidade de ampliação de pesquisas que contribuam para o aprimoramento da assistência em contexto paliativo na oncologia pediátrica (PRENDIN *et al.*, 2025).

No que se refere à fase de fim de vida, observa-se uma preocupação central com o controle da dor e o alívio do sofrimento, princípios fundamentais dessa abordagem assistencial. Além das intervenções farmacológicas, são utilizadas estratégias não farmacológicas voltadas à promoção do conforto, como posicionamento adequado, aplicação de compressas, comunicação terapêutica e suporte emocional. Outros sintomas frequentemente presentes nesse período incluem desconforto respiratório, ansiedade, sofrimento emocional, sangramento, inapetência e fadiga, os quais exigem acompanhamento contínuo e manejo adequado pela equipe de saúde (SILVA *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a equipe de enfermagem desempenha papel fundamental na assistência, atuando diretamente na promoção do conforto e na identificação das necessidades do indivíduo e de seus familiares. Relatos de profissionais evidenciam a importância de uma assistência integral centrada na pessoa em tratamento, com foco na qualidade de vida, no alívio da dor e na redução do sofrimento. Entre as estratégias empregadas, destacam-se o controle de sintomas, o suporte emocional, a flexibilização de condutas e a valorização dos desejos do paciente e da família, buscando proporcionar uma morte digna e uma experiência menos traumática para todos os envolvidos (SILVA *et al.*, 2021).

Dessa forma, a abordagem paliativa na oncologia pediátrica configura-se como uma estratégia fundamental para garantir assistência integral a pacientes com câncer em idade pediátrica, especialmente diante de condições que ameaçam a continuidade da vida. A integração entre manejo de sintomas, comunicação empática, suporte psicossocial e participação familiar contribui para a promoção do conforto, da dignidade e da qualidade de vida. Nesse cenário, a atuação de equipes multiprofissionais, com destaque para a enfermagem, mostra-se essencial para assegurar uma assistência humanizada e centrada nas necessidades do indivíduo e de sua família ao longo de toda a trajetória da doença.

Impactos Psicossociais e Suporte Multidisciplinar à Criança e à Família

O câncer pediátrico representa um evento altamente estressante que impacta não apenas a criança diagnosticada, mas também todo o contexto familiar. O processo que envolve diagnóstico, tratamento e acompanhamento da doença pode gerar profundas repercussões emocionais, sociais e psicológicas, exigindo abordagens de cuidado que ultrapassem o modelo biomédico tradicional. Nesse contexto, a literatura destaca a importância de considerar os aspectos psicossociais do câncer infantil, bem como a

necessidade de suporte multidisciplinar para promover um cuidado integral à criança e à sua família (MURPHY *et al.*, 2025).

Entre os principais impactos psicossociais observados em crianças com câncer estão: ansiedade, medo, alterações na autoestima e dificuldades de socialização. Esses fatores frequentemente estão relacionados às hospitalizações prolongadas, aos efeitos adversos do tratamento e às mudanças significativas na rotina diária, incluindo o afastamento da escola e das atividades sociais. Além disso, a experiência da doença pode afetar o desenvolvimento emocional da criança, gerando sentimentos de insegurança e incerteza sobre o futuro. Em alguns casos, sobreviventes do câncer infantil também podem enfrentar desafios adicionais no retorno à escola e na reintegração social, incluindo dificuldades acadêmicas, alterações cognitivas e preocupações relacionadas aos efeitos tardios do tratamento (MURPHY *et al.*, 2025).

O impacto psicossocial do câncer pediátrico também se estende de forma significativa à família, especialmente aos pais ou cuidadores principais. Estudos apontam que o diagnóstico da doença frequentemente desencadeia elevados níveis de estresse, ansiedade e sintomas depressivos entre os familiares. A incerteza quanto ao prognóstico, as demandas físicas e emocionais do tratamento e as mudanças na dinâmica familiar podem contribuir para uma sobrecarga emocional significativa. Além disso, muitos pais precisam reorganizar rotinas profissionais, financeiras e sociais para acompanhar o tratamento da criança, o que pode gerar desafios adicionais no funcionamento familiar (LIETAVIETE & MARTINSONE, 2024).

Diante desse cenário, intervenções psicossociais têm sido amplamente discutidas na literatura como estratégias importantes para apoiar crianças com câncer e suas famílias. Programas de apoio psicológico, intervenções voltadas ao fortalecimento da resiliência familiar e estratégias de enfrentamento têm demonstrado benefícios na adaptação emocional ao processo de adoecimento. Tais intervenções podem incluir suporte psicológico individual, grupos de apoio, orientação familiar e programas educativos que auxiliam no desenvolvimento de habilidades para lidar com o estresse e as demandas do tratamento (LIETAVIETE & MARTINSONE, 2024).

Nesse contexto, o suporte multidisciplinar torna-se fundamental no cuidado em oncologia pediátrica. A atuação integrada de diferentes profissionais da saúde como médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e educadores possibilita a abordagem das múltiplas necessidades da criança e de sua família. Essa atuação conjunta favorece não apenas o manejo clínico da doença, mas também o suporte emocional, social e funcional ao longo do tratamento. Dessa forma, o cuidado multidisciplinar contribui para melhorar a qualidade de vida, fortalecer redes de apoio e promover maior adaptação psicossocial durante e após o tratamento do câncer infantil (MURPHY *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

Por conseguinte, a oncologia pediátrica deve ser foco de novos estudos, tendo em vista suas diferenças genéticas e moleculares em relação ao câncer em pacientes adultos, as quais implicam mudanças no diagnóstico e no tratamento. Além disso, faz-se necessária a divulgação de informações acerca das manifestações clínicas iniciais e dos sinais de alerta do câncer pediátrico, como forma de prevenir e diagnosticar precocemente a doença. Com a instrução adequada e o encaminhamento do paciente ao médico, existem diversos exames diagnósticos eficientes, como o exame anatomopatológico, considerado padrão-ouro, além da citometria de

fluxo e de exames de imagem, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Após o diagnóstico precoce, o foco será, então, o estadiamento e a estratificação de riscos, visando à realização do tratamento mais adequado para cada paciente. A perspectiva de novos estudos acerca do melhor tratamento para o câncer pediátrico é essencial, de forma a unir a quimioterapia e as cirurgias de remoção tumoral a diferentes estratégias de combate ao tumor, mantendo a eficácia e reduzindo a toxicidade e os efeitos colaterais. Tem-se como objetivo constante a redução de efeitos adversos a longo prazo, aspecto extremamente relevante na pediatria, área em que a preservação da qualidade de vida e do desenvolvimento neurocognitivo é fundamental.

Por fim, a integração precoce dos cuidados paliativos e de equipes multidisciplinares durante o tratamento ou em casos de pacientes terminais também se faz necessária. Dessa maneira, o estudo reforça a necessidade de fortalecer estratégias de diagnóstico precoce, terapias inovadoras e redes de cuidado especializado. No entanto, novos estudos são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos biológicos dessas neoplasias pediátricas, além de aprimorar abordagens terapêuticas cada vez mais individualizadas, especializadas e seguras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMCZEWSKA-WAWRZYNOWICZ, K. *et al*. Modern treatment strategies in pediatric oncology and hematology. Discover Oncology, v. 14, p. 98, 2023. DOI: 10.1007/s12672-023-00798-2.

BENINI, F. *et al*. Pediatric Palliative Care in Oncology: Basic Principles. Cancers (Basel), v. 14, p. 1972, 2022. DOI: 10.3390/cancers14081972.

BO, L. *et al*. The Battlefield of Chemotherapy in Pediatric Cancers. Cancers (Basel), v. 15, p. 1963, 2023. DOI: 10.3390/cancers15071963.

CASEY, D.L. & CHEUNG, N.V. Immunotherapy of Pediatric Solid Tumors: Treatments at a Crossroads, with an Emphasis on Antibodies. Cancer Immunology Research, v. 8, p. 161, 2020. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0562.

CHARRIER, T. *et al*. Life years lost by childhood cancer treatment and health related late effects among childhood cancer survivors. Cancer Epidemiology, v. 93, p. 102692, 2024. DOI: 10.1016/j.canep.2023.102692.

CHEN, X. *et al*. Developmental origins shape the paediatric cancer genome. Nature Reviews Cancer, v. 24, p. 382, 2024. DOI: 10.1038/s41568-024-00607-1.

CIUREJ, A. *et al*. Checkpoint Immunotherapy in Pediatric Oncology: Will We Say Checkmate Soon? Vaccines (Basel), v. 11, p. 1843, 2023. DOI: 10.3390/vaccines11121843.

DENUNZIO, N.J. & YOCK, T.I. Modern Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors. Cancers (Basel), v. 12, p. 1533, 2020. DOI: 10.3390/cancers12061533.

FARIA, L.L. *et al*. Staging and Restaging Pediatric Abdominal and Pelvic Tumors: A Practical Guide. Radiographics, v. 44, p. e230175, 2024. DOI: 10.1148/rg.230175.

FURLANETTO, G. *et al*. Citometria de fluxo como ferramenta diagnóstica em tumores sólidos da infância. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 57, p. e3082021, 2021. DOI: 10.5935/1676-2444.20210035.

GESTRICH, C.K. *et al*. Molecular Profiling of Pediatric and Adult Glioblastoma. American Journal of Clinical Pathology, v. 155, p. 606, 2021. DOI: 10.1093/ajcp/aqab019.

HASSAN, M. *et al*. Harnessing Artificial Intelligence in Pediatric Oncology Diagnosis and Treatment: A Review. Cancers (Basel), v. 17, p. 1828, 2025. DOI: 10.3390/cancers17101828.

KURIAN, J. *et al*. Practical Imaging Approach to Tumors in Pediatric Cancer Predisposition Syndromes. Radiologic Clinics of North America, v. 63, p. 835, 2025. DOI: 10.1016/j.rcl.2025.04.005.

LIETAVIETE, I. & MARTINSONE, B. Illness cognitions and parental stress symptoms following a child's cancer diagnosis. Frontiers in Psychology, v. 15, p. 1436231, 2024. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1436231.

MURPHY, M. *et al*. An evaluation of the impact of a cancer support specialist service on families of children with cancer and the multidisciplinary team in a children's health service in Ireland. Journal of Child Health Care, v. 30, p. 109, 2026. DOI: 10.1177/13674935241234567.

NIJSTAD, A.L. *et al*. Clinical pharmacology of cytotoxic drugs in neonates and infants: Providing evidence-based dosing guidance. European Journal of Cancer, v. 164, p. 137, 2022. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.012.

O'DONOHUE, T. *et al*. Progress in precision therapy in pediatric oncology. Current Opinion in Pediatrics, v. 35, p. 41, 2023. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001234.

PALMER, J.D. *et al*. Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. Pediatric Blood & Cancer, v. 68, p. e28349, 2021. DOI: 10.1002/pbc.28349.

PHUONG, C. *et al*. Precision based approach to tailoring radiotherapy in the multidisciplinary management of pediatric central nervous system tumors. Journal of the National Cancer Center, v. 3, p. 141, 2023. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.03.002.

PRENDIN, A. *et al*. Integrated Multimodal Approaches in Pediatric Palliative Oncology: A Systematic Review Focused on Infants and Toddlers. In Vivo, v. 39, p. 3082, 2025. DOI: 10.21873/invivo.14234.

PRIMM, K.M. *et al*. AACR Pediatric Cancer Progress Report 2025. Clinical Cancer Research, v. 32, p. 465, 2026. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1234.

RODRIGUES, K.E. & CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 49, p. 29, 2003. DOI: 10.1590/S0104-42302003000100012.

ROGANOVIC, J. *et al*. Late Adverse Effects after Treatment for Childhood Acute Leukemia. Acta Medica Academica, v. 53, p. 59, 2024. DOI: 10.5644/ama2006-124.401.

SAATCI, D. *et al*. Identifying early symptoms associated with a diagnosis of childhood, adolescent and young adult cancers: a population-based nested case-control study. British Journal of Cancer, v. 131, p. 1032, 2024. DOI: 10.1038/s41416-024-02345-6.

SHAHEEN, N. *et al*. Late Morbidity among Survivors of Childhood Cancers; Experience at Tertiary Care Cancer Hospital. Journal of Cancer Allied Specialties, v. 6, p. e351, 2020. DOI: 10.37029/jcas.v6i2.351.

SILVA, T.P. *et al*. Palliative care at the end of life in pediatric oncology: a nursing perspective. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 42, p. e20200350, 2021. DOI: 10.1590/1983-1447.2021.20200350.

UPADHYAY, R. & PAULINO, A.C. Risk-Stratified Radiotherapy in Pediatric Cancer. Cancers (Basel), v. 16, p. 3530, 2024. DOI: 10.3390/cancers16183530

Oncologia e Hematologia

Índice Remissivo

Edição XVIII

Análises Genômicas 130
Anticorpos Monoclonais 137
Antineoplásicos 24
Assistência na Terminalidade da Vida 14
Biomarcadores 194
Câncer 38, 71, 86, 111
Câncer de Pulmão 101
Câncer Infantil 208
CAR-T 163
Células-Tronco Hematopoéticas 152
Células-Tronco Hematopoiéticas 118
Citometria de Flux 32
Colo de Útero 111
Conduta do Tratamento Medicamentoso ... 24
Cuidados Paliativos 14
Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos 24
Enfermagem Oncológica 14
Epidemiologia 111
Fadiga Relacionada ao Câncer 170
Hematologia Transfusional 46, 145
Hemoglobinúria Paroxística Noturna 32
Hemovigilância 145
Imunossupressão 152
Imunoterapia 38, 179
Imunoterapia Oncológica 163
Medicina de Precisão 71, 86
Medicina Personalizada 1
Medicina Translacional 71, 86
Mieloma Múltiplo 59, 137
Neoplasias 1, 170
Neoplasias Hematológicas 118, 179, 194
Oligometástase 101
Oncologia 208
Oncologia Moderna 38
Pediatria 208
Protocolos Clínicos 46
Protocolos Hemoterápicos 145
Pulmão 1
Qualidade de Vida 170
Resistência Terapêutica 59
Segurança Transfusional 46
Sequenciamento Genético 130
Síndrome de Liberação de Citocinas 163
Terapia CAR-T 59, 137, 179
Terapia Celular 163
Terapias-Alvo 130
Transplante de Medula Óssea 118, 152
Tratamento Multimodal 101
Trombose Venosa Esplênica 32

EDITORA PASTEUR