Oncologia e Hematologia

Capítulo 12

Edição XIX

TERAPIAS CAR-T E ANTICORPOS BIESPECÍFICOS EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: AVANÇOS E CLÍNICA

ANA LUIZA SCORTEGAGNA[1]
LAÍS FERNANDA SEGALA DE OLIVEIRA[1]
MANUELA MAURMANN POLETTO NUNES[1]
RAFAELA GUZZON[1]
NINA TESSER WALLAUER[1]
ÉMERSON SMANIOTTO[1]
VITÓRIA CASTRO ZANATTA[1]
SAMUEL MATTOS[1]
LEONARDO DE FREITAS PEDROSO[1]
JULIA DA ROSA TOCHETTO[1]
TAYNA LARAMA GATTO ARPASI[1]
LETÍCIA FERLA[1]
DANIELA BUAES DORNELES RIBEIRO[1]
BEATRIZ MARIA SCHAFER LAGO[1]
MARIANA MIGUEL COSTA[2]

[1]Discente - Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo.
[2]Discente - Curso de Enfermagem da Universidade de Passo Fundo.

Palavras-Chave: *Hematologia; Células CAR-T; Anticorpos Biespecíficos.*

DOI 10.59290/3104910221

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, representam doenças complexas que afetam diretamente o sistema hematopoético e imunológico. Apesar dos avanços obtidos com tratamentos convencionais, muitos pacientes ainda evoluem com recaídas e resistência terapêutica, o que reforça a necessidade de abordagens mais eficazes e direcionadas. Nesse cenário, a imunoterapia vem transformando a onco-hematologia ao utilizar o próprio sistema imunológico no combate às células tumorais. Entre as estratégias mais promissoras destacam-se as terapias com células CAR-T e os anticorpos biespecíficos, que têm demonstrado resultados importantes em pacientes com doença refratária, especialmente em leucemia linfoblástica aguda, linfomas e mieloma múltiplo.

Além das elevadas taxas de resposta, essas terapias representam um avanço significativo na medicina personalizada, oferecendo novas perspectivas para pacientes anteriormente sem opções terapêuticas eficazes. Entretanto, desafios relacionados à toxicidade, custos elevados e acesso limitado ainda dificultam sua implementação. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura científica acerca das terapias com células CAR-T e dos anticorpos biespecíficos nas neoplasias hematológicas, abordando seus mecanismos biológicos, eficácia clínica, limitações e perspectivas futuras.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs e ScienceDirect durante o mês de Abril de 2026. Foram selecionados artigos com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com delimitação temporal para publicação entre os anos de 2019 e 2026, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os descritores utilizados foram: *Hematologic Neoplasms OR Leukemia OR Lymphoma OR Multiple Myeloma AND CAR-T OR Chimeric Antigen Receptor T-Cell OR Bispecific Antibodies OR BiTE AND Treatment Outcome OR Response OR Survival AND Cytokine Release Syndrome OR Neurotoxicity OR ICANS*. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponíveis apenas como resumo, que não abordavam diretamente o tema proposto ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Bases biológicas das imunoterapias em neoplasias hematológicas, Terapia com células CAR-T, Anticorpos biespecíficos, Evidências clínicas atuais e eficácia terapêutica, Implementação na prática clínica, Avanços recentes e perspectivas futuras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases biológicas das imunoterapias

A origem a partir de células imunes das neoplasias hematológicas contribui positivamente para o entendimento tanto do mecanismo de responsividade imunológica quanto o de evasão imune, que têm acelerado o progresso da imunoterapia (TANG *et al*., 2023). O transplante de células-tronco hematopoiéticas (HS CT) é uma das primeiras técnicas de imunoterapia para câncer e que segue sendo utilizada (RALLIS *et al*., 2021). Essa técnica consiste em coletar células-tronco hematopoiéticas do paciente ou de um doador saudável e transplantá-las no paciente com o objetivo de substituir a o tecido sanguíneo disfuncional (TANG *et al*., 2023).

Os anticorpos monoclonais são do tipo IgG altamente homogêneos, produzidos a partir de um único clone de células B e direcionados exclusivamente a epítopos antigênicos específicos. Os anticorpos monoclonais de primeira geração são derivados de camundongos e geralmente obtidos pela técnica do hibridoma, baseada em tecnologia de fusão celular que combina células B murinas sensibilizadas, capazes de secretar anticorpos específicos, com células de mieloma dotadas de capacidade de proliferação indefinida, formando híbridos de células B. A partir do cultivo individual dessas células híbridas em populações celulares, torna-se possível produzir anticorpos contra os epítopos antigênicos correspondentes (TANG *et al*., 2023). Esses anticorpos específicos são capazes de migrar para a superfície celular de células malignas para estimular ou bloquear a sinalização, desencadear citotoxicidade mediada por anticorpos ou iniciar citotoxicidade dependente do sistema complemento. Seus mecanismos de ação incluem eliminar diretamente a célula tumoral através de bloqueio de receptor ou ativação, induzindo, dessa forma, apoptose, liberação de substâncias citotóxicas, eliminação via autoimune, regulando função de célula T ou atingindo a vascularização e estroma do tumor (JURECZEK; KAŁWAK; DZIĘGIEL, 2024).

Os anticorpos biespecíficos são moléculas que combinam os sítios de ligação de dois anticorpos monoclonais. São divididos em três categorias: (1) anticorpos que são direcionados a dois antígenos tumorais distintos, (2) anticorpos que ligam-se a um antígeno tumoral e uma molécula do sistema imune, como por exemplo os anticorpos biespecíficos recrutadores de células T(BiTEs) que unem-se ao CD3 e a um antígeno tumoral simultaneamente, (3) anticorpos que se unem a duas moléculas do sistema imune (TANG *et al*., 2023).

Os imunoconjugados, ou conjugados anticorpo-fármaco (ADCs), constituem um grupo de anticorpos monoclonais ligados a uma carga citotóxica ou radioativa específica, atuando como sistemas sofisticados de entrega terapêutica. A ligação específica do anticorpo ao seu antígeno favorece o direcionamento ao sítio tumoral, aumentando a eficácia da pequena molécula e reduzindo efeitos adversos e toxicidade inespecífica sobre tecidos saudáveis. Além disso, o anticorpo também pode ser ligado a um radionuclídeo, possibilitando radioterapia direcionada com maior precisão no local do tumor (JURECZEK; KAŁWAK; DZIĘGIEL, 2024).

Neoplasias com alta carga mutacional gênica tendem a gerar maior número de neoantígenos passíveis de reconhecimento pelo sistema imune, tornando-se mais imunogênicas. Dessa forma, um requisito importante para a sobrevivência dessas células malignas é escapar da imunovigilância, frequentemente por meio da expressão de ligantes para proteínas de checkpoint imunológico presentes em células imunes. Para essas neoplasias imunogênicas, cuja proliferação depende da evasão da imunovigilância, os inibidores de checkpoint imunológico constituem uma potencial estratégia terapêutica. Proteínas de checkpoint imunológico, regulam as funções das células T, essenciais para a imunidade antitumoral. A superexpressão dessas proteínas pode levar à exaustão das células T e a importante comprometimento da resposta imune contra o tumor. A restauração da função efetora das células T por meio de inibidores de checkpoint imunológico possibilita a recuperação da imunidade antitumoral, refletindo-se em eficácia clínica tanto no tratamento de primeira linha quanto no tratamento de resgate de diversas neoplasias hematológicas (LAU; KWONG, 2026)

A terapia celular adotiva (ACT) tem demonstrado elevada eficácia na imunoterapia do

câncer, despertando grande interesse científico. Nessa abordagem, células imunes autólogas ou alogênicas são cultivadas e modificadas em laboratório com o objetivo de aprimorar sua capacidade de destruição direcionada, sendo posteriormente reinfundidas no paciente. Após migrarem para o sítio tumoral, essas células exercem efeito citotóxico sobre o tumor. Além disso, a ACT amplia a capacidade de reconhecimento de antígenos tumorais por células efetoras, potencializando a eliminação das células neoplásicas (LI *et al*., 2024).

Terapias com células CAR-T

A terapia com células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) consiste em uma modalidade inovadora de tratamento classificada como terapia celular avançada, baseada na utilização de células do próprio paciente, que são coletadas, processadas e posteriormente reinfundidas com finalidade terapêutica (JUNE; SADELAIN, 2018). Esse tipo de abordagem tem sido incorporado progressivamente à prática clínica, especialmente na área da onco-hematologia, devido à sua aplicabilidade em neoplasias hematológicas de difícil controle. Entre as principais indicações clínicas destacam-se a leucemia linfoblástica aguda, os linfomas não Hodgkin, especialmente o linfoma difuso de grandes células B, e o mieloma múltiplo (MAUDE *et al*., 2018; NEELAPU *et al*., 2017; MUNSHI *et al*., 2021).

Na prática assistencial, a terapia com células CAR-T envolve um processo estruturado em múltiplas etapas, incluindo a triagem e elegibilidade do paciente, coleta celular, geralmente por aférese, envio do material para centros especializados de processamento, preparo hospitalar do paciente e reinfusão das células. Esse fluxo exige uma logística complexa envolvendo um controle rigoroso de qualidade e integração entre diferentes níveis de atenção à saúde, integrando todos os profissionais encarregados na atenção ao paciente, desde do início ao término do tratamento (LOCKE *et al*., 2019). Além disso, a indicação desse tratamento depende de critérios clínicos bem estabelecidos, como o estado funcional do paciente, carga tumoral, histórico terapêutico prévio e a presença de comorbidades.

Diretrizes internacionais, como as da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomendam o uso da terapia CAR-T principalmente em pacientes com doença recidivada ou refratária, nos quais outras opções terapêuticas já foram esgotadas, visto que, o tratamento demonstrou auxilia na regressão tumoral e de estadiamento (NCCN, 2024). A incorporação dessa tecnologia nos sistemas de saúde tem ocorrido de forma progressiva e heterogênea entre os países. Em nações com maior desenvolvimento tecnológico, é possível observar uma maior disponibilidade e integração da terapia aos protocolos clínicos. Em contrapartida, em países em desenvolvimento, como o Brasil, devido a condições inatas de desigualdade social e economia restrita, a utilização ainda é limitada e concentrada em centros de referência, principalmente devido ao alto custo, à complexidade de produção e à necessidade de infraestrutura altamente especializada (ANVISA, 2022).

Outro aspecto relevante para a implementação do tratamento é a padronização dos protocolos clínicos e à organização dos serviços de saúde para absorver essa tecnologia, visto que, a concretização da terapia CAR-T demanda equipes multiprofissionais treinadas, incluindo médicos hematologistas, enfermeiros especializados, farmacêuticos e profissionais de terapia intensiva, evidenciando seu caráter altamente especializado e técnico dentro da prática clínica contemporânea (SCHUSTER *et al*., 2019).

Anticorpos Biespecíficos

Os conceitos que sustentam o desenvolvimento de anticorpos biespecíficos (bsAbs) evoluíram rapidamente, transitando de abordagens exploratórias iniciais para um estágio de desenvolvimento clínico avançado. Atualmente, os bsAbs já estão bem estabelecidos como um princípio terapêutico fundamental; no entanto, o campo permanece em constante progresso, buscando explorar e expandir novas tecnologias e aplicações que possam oferecer conceitos terapêuticos ainda não contemplados pelos agentes em desenvolvimento (KLEIN *et al*. , 2024).

Essa evolução tecnológica reflete diretamente na arquitetura molecular dessas terapias, uma vez que os bsAbs podem ser subclassificados com base no número de sítios de ligação ao antígeno que apresentam. Nesse sentido, os formatos simétricos são construídos pela fusão de dois fragmentos de anticorpos idênticos, ou pela adição de fragmentos variáveis de cadeia única (scFv) e domínios variáveis únicos (VH H) diretamente a anticorpos canônicos por meio de ligantes específicos (KLEIN *et al*. , 2024). Embora o design desses anticorpos seja inovador, ele se diferencia da dinâmica natural do organismo, visto que a maioria dos anticorpos em uma resposta imune normal é policlonal, sendo produzida por linfócitos B distintos com diferentes afinidades pelo alvo. Contudo, o avanço biotecnológico permitiu a produção de grandes quantidades de anticorpos a partir de um único clone, facilitando o design de moléculas mais precisas e manipuláveis (MANIS *et al*., 2024).

A transição dessa produção laboratorial para a eficácia terapêutica depende, portanto, de um planejamento rigoroso, onde a descoberta de novos bsAbs é impulsionada pela biologia subjacente, que deve ser harmonizada com um design estrutural ideal. Dessa forma, a escolha do formato, da faixa de afinidade e dos epítopos, além de propriedades como valência e presença da região Fc, exerce um efeito profundo na capacidade funcional e no sucesso do desenvolvimento clínico da droga (KLEIN *et al*. , 2024).

Uma das aplicações mais críticas desse design estratégico surge no enfrentamento do microambiente oncológico, onde diversas abordagens vêm sendo utilizadas para superar a baixa seletividade em tumores sólidos. Por exemplo, o uso de ligantes com afinidade reduzida em formatos bivalentes (2+1) permite um ganho de seletividade mediado por avidez, o que possibilita distinguir tecidos tumorais de tecidos normais com base na densidade de expressão de antígenos como HER2 e FOLR1 (KLEIN *et al*., 2024).

Além da seletividade baseada na avidez, o campo tem explorado mecanismos de ativação imunológica mais sofisticados, nos quais foram descritos anticorpos que promovem um engajamento mais potente via citotoxicidade dependente do complemento. Curiosamente, ao aplicar dois pares de anticorpos separados, é possível estabelecer uma espécie de "porta lógica" molecular, eliminando seletivamente apenas as células que apresentam a coexpressão de dois antígenos específicos (KLEIN *et al* ., 2024).

O sucesso dessas estratégias de ativação já começa a gerar resultados tangíveis no mercado farmacêutico, resultando no fato de que diversos bsAbs já receberam aprovação regulatória para o tratamento de tumores hematológicos e sólidos. Espera-se, inclusive, que o impacto dessa classe continue a se expandir, dado o volume crescente de ensaios clínicos que avaliam sua eficácia em diferentes contextos oncológicos (KLEIN *et al* ., 2024).

Para que essa expansão clínica seja sustentável, o refinamento da especificidade continua sendo uma prioridade, dado que a melhoria da afinidade geral de ligação, através do direciona-

mento a múltiplos antígenos, aumenta significativamente a seletividade tumoral. Assim sendo, a combinação de formatos monoespecíficos e biespecíficos torna-se uma estratégia atraente para potencializar a atividade terapêutica contra o câncer (GOEBELER *et al*. , 2024).

Olhando para o futuro próximo, essa busca por maior precisão deve levar a uma transformação física das moléculas, pois a tendência aponta para a miniaturização de designs (formatos não-IgG) e o aumento da multifuncionalidade. Tais inovações visam melhorar a penetração tumoral e permitir a ruptura do microambiente tumoral imunossupressor, representando as áreas mais promissoras de pesquisa atual (GOEBELER *et al* ., 2024).

Independentemente da sofisticação do design, a base de todo o sucesso terapêutico reside na identificação do alvo correto, de modo que a eficácia de qualquer bsAb depende da escolha do antígeno mais apropriado, que deve ser expresso preferencialmente por células malignas para evitar a toxicidade off-target . Ademais, o antígeno alvo deve ser crucial para o fenótipo do tumor, garantindo que a evasão imune seja incompatível com a progressão da doença (GOEBELER *et al* ., 2024).

Em última análise, os alvos mais promissores para essas novas gerações de anticorpos são os componentes genéticos únicos do tumor, visto que os antígenos tumorais específicos (TSAs) surgem de mutações genômicas e geram novas sequências peptídicas. Embora sejam expressos exclusivamente por células tumorais, esses alvos podem variar substancialmente entre indivíduos, o que reforça a necessidade de um desenvolvimento contínuo e personalizado na área (GOEBELER *et al*. , 2024).

Evidências clínicas e eficácia terapêutica

A terapia com células CAR-T representa um dos avanços mais relevantes na oncohematologia moderna, essa abordagem baseia-se na modificação genética de linfócitos T do próprio paciente, permitindo que essas células reconheçam e ataquem antígenos específicos presentes nas células tumorais, como o CD19 em neoplasias de linhagem B. Estudos clínicos demonstram taxas de resposta global superiores a 80%, com índices de remissão completa que podem ultrapassar 80% em doenças como leucemia linfoblástica aguda e linfomas agressivos (MAUDE *et al*., 2014; NEELAPU *et al*., 2017). Além das altas taxas de resposta, observa-se melhora significativa na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, o que reforça o potencial transformador dessa terapia. Em muitos casos, pacientes previamente considerados sem opções terapêuticas passam a apresentar remissões duradouras, evidenciando um impacto direto na qualidade de vida e na expectativa de sobrevida (SCHUSTER *et al*., 2019).

Entretanto, apesar da sua eficácia, a terapia CAR-T não está isenta de limitações, entre os principais efeitos adversos, destacam-se a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, condições que exigem monitoramento rigoroso. Além disso, fatores como alto custo, complexidade logística e risco de recaída por escape antigênico ainda representam desafios importantes para sua ampla aplicação (JUNE; SADELAIN, 2018).

Paralelamente, os anticorpos biespecíficos têm se consolidado como uma alternativa terapêutica promissora, esses agentes atuam conectando diretamente os linfócitos T às células tumorais, promovendo a destruição das células malignas de forma direcionada.

Estudos clínicos indicam taxas de resposta global entre 70% e 80%, com remissão completa em uma parcela significativa dos pacientes, especialmente em linfomas e mieloma múltiplo (VIARDOT *et al*., 2016). Uma das princi-

pais vantagens dos anticorpos biespecíficos é a sua disponibilidade imediata, permitindo início rápido do tratamento, ao contrário da terapia CAR-T, que exige um processo complexo de fabricação. Além disso, o perfil de toxicidade tende a ser mais manejável. Por outro lado, a duração das respostas pode ser inferior, frequentemente exigindo tratamento contínuo para manutenção do efeito terapêutico.

Quando comparadas, ambas as abordagens apresentam benefícios relevantes. A terapia CAR-T destaca-se pela profundidade e durabilidade das respostas, enquanto os anticorpos biespecíficos oferecem maior acessibilidade e praticidade. Dessa forma, a escolha terapêutica deve considerar não apenas a eficácia, mas também fatores clínicos, logísticos e individuais de cada paciente.

Implementação na prática clínica, limitações e custos

A implementação de terapias com células CAR-T na prática clínica está associada a elevada complexidade operacional e a um expressivo consumo de recursos institucionais, impactando diretamente a organização dos serviços de saúde e o custo global do cuidado (LEI *et al*., 2024). No contexto de linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário, a adoção dessas terapias depende não apenas de sua disponibilidade, mas também da existência de infraestrutura adequada, equipe especializada e experiência no manejo de eventos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade, fatores que influenciam a tomada de decisão em nível institucional (LEI *et al*., 2024). Ademais, limitações estruturais, incluindo escassez de profissionais, alta demanda assistencial e restrições de espaço físico, representam barreiras relevantes à implementação dessas abordagens na prática clínica (LEI *et al*., 2024) .

Do ponto de vista operacional, a terapia com CAR-T implica uso intensivo de recursos assistenciais, mesmo sendo administrada em dose única, em função das exigências relacionadas à sua administração e ao monitoramento clínico subsequente (LEI *et al*., 2024) . Observa-se a necessidade de participação de equipe multiprofissional e utilização de estrutura hospitalar para acompanhamento dos pacientes, incluindo períodos de internação para monitoramento pós-tratamento (LEI *et al*., 2024) . No modelo analisado, esse monitoramento foi estimado em aproximadamente sete dias para terapias CAR-T, refletindo recomendações de acompanhamento hospitalar após a infusão (LEI *et al*., 2024) .

A implementação dessas terapias também requer planejamento institucional estruturado, incluindo o desenvolvimento de protocolos assistenciais, estratégias de monitoramento e manejo de toxicidades, treinamento de equipes multiprofissionais e coordenação entre diferentes setores do serviço de saúde (VAN HOUZEN *et al*., 2025). Adicionalmente, aspectos regulatórios, como programas de gerenciamento de risco (REMS), bem como a organização de fluxos assistenciais e transições de cuidado, constituem componentes essenciais para a incorporação segura dessas terapias (VAN HOUZEN *et al*., 2025).

Sob a perspectiva econômica, os custos associados às terapias com CAR-T são elevados e resultam da combinação de diferentes componentes do cuidado (LEI *et al*., 2024). O custo direto do produto terapêutico é particularmente significativo, podendo alcançar aproximadamente US$ 424.000 por infusão no modelo analisado (LEI *et al*., 2024), ao qual se somam custos relacionados à hospitalização, monitoramento, exames laboratoriais, manejo de eventos adversos e utilização de recursos humanos especializados (LEI *et al*.,2024). Evidências adi-

cionais em mieloma múltiplo indicam que terapias CAR-T podem atingir custos da ordem de aproximadamente US$ 500.000 por tratamento, reforçando seu impacto econômico significativo (KEESARI *et al*., 2025).

Além dos custos diretos, a carga econômica inclui custos indiretos, como perda de produtividade, necessidade de cuidadores e outros impactos socioeconômicos, frequentemente não capturados integralmente nas análises tradicionais (KEESARI *et al*.,2025). Nesse contexto, avaliações de custo-efetividade são fundamentais para subsidiar decisões clínicas e de políticas de saúde, considerando a relação entre benefícios clínicos e custos envolvidos (KEESARI *et al*., 2025). Assim, a incorporação de terapias com CAR-T na prática clínica requer análise integrada que contemple não apenas a eficácia terapêutica, mas também as demandas estruturais e o impacto econômico associado, sendo essencial para as instituições considerar aspectos de eficiência operacional e sustentabilidade financeira em sua implementação (LEI *et al*., 2024).

Avanços recentes e perspectivas futuras

No decorrer das últimas décadas, os avanços no conhecimento sobre os mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos na carcinogênese hematológica possibilitaram o desenvolvimento de terapias inovadoras, com ênfase para as imunoterapias. Essas abordagens já configuram um avanço relevante em relação à quimioterapia convencional. No entanto, o maior impacto dessas terapias está nas suas perspectivas futuras, que apontam para uma reforma ainda mais profunda no tratamento dessas neoplasias. As neoplasias hematológicas apresentam alta heterogeneidade biológica e clínica, o que impacta diretamente nas estratégias terapêuticas e nos desfechos clínicos. Nessa conjunção, as terapias CAR-T e os anticorpos biespecíficos vêm passando por avanços impulsionados pelo aperfeiçoamento das técnicas de engenharia genética, melhor compreensão do microambiente tumoral e evolução das estratégias imuno-terapêuticas.

O aprofundamento na base molecular e genética das neoplasias hematológicas permitiu o desenvolvimento de terapias que atuam especificamente sobre células malignas. Essas estratégias demonstram maior eficácia terapêutica e redução da toxicidade quando comparadas à quimioterapia convencional, diminuindo danos aos tecidos saudáveis (*National Center for Biotechnology Information*, 2023). Os caminhos futuros para as terapias CAR-T e os anticorpos biespecíficos são promissores. Entre os principais direcionamentos, evidenciam-se o aprimoramento de terapias mais seguras e eficazes, a redução de custos, o aumento da acessibilidade, a junção de diferentes categorias terapêuticas e as evoluções em engenharia genética e imunoterapia.

Esses progressos confirmam o papel das imunoterapias como elementos essenciais no manejo das neoplasias hematológicas (NCBI, 2023; 2024; *SCIENCEDIRECT,* 2025). Um dos principais avanços refere-se ao desenvolvimento de novas gerações de células CAR-T. Destacam-se as células CAR-T de segunda e terceira geração, que incorporam domínios coestimuladores aprimorados, promovendo respostas imunológicas mais potentes e duradouras. Essas gerações de células estão sendo projetadas com modificações que aumentam sua persistência no organismo e reduzem efeitos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas. Isso tende a tornar o tratamento mais controlado e previsível (NCBI, 2023).

Além disso, houve progresso na melhoria dos processos de fabricação, com redução do tempo de produção e melhoria da qualidade. A padronização dos métodos e o desenvolvimento

de plataformas mais eficientes têm contribuído para ampliar o acesso e a viabilidade clínica dessas terapias (NCBI, 2024).Outro avanço importante é a expansão dos alvos terapêuticos. Inicialmente focadas em antígenos como CD19, as terapias CAR-T passaram a explorar novos marcadores tumorais, intensificando sua aplicação em diferentes neoplasias hematológicas e reduzindo o risco de resistência associada à perda antigênica (SCIENCEDIRECT, 2025).

No cenário dos anticorpos biespecíficos, destacam-se melhorias no design molecular, com aumento da afinidade, estabilidade e melhor perfil farmacocinético. Essas características contribuem para maior eficácia terapêutica e menor frequência de administração, favorecendo a adesão ao tratamento (NCBI, 2024). Adicionalmente, outro aspecto promissor é o uso desses anticorpos em combinação com outras terapias, ou seja, aplicação conjunta de CAR-T, anticorpos biespecíficos, quimioterapia e outras imunoterapias. Essa circunstância permite potencializar os efeitos antitumorais e superar mecanismos de resistência. Consequentemente, tende a se tornar uma estratégia padrão no futuro (SCIENCEDIRECT, 2025).

Outro avanço importante é o desenvolvimento de estratégias “off-the-shelf” (prontas para uso), especialmente para terapias celulares. Diferente das CAR-T atuais, que são produzidas individualmente para cada paciente, essas novas abordagens utilizam células previamente preparadas. Essa evolução afasta a necessidade de personalização individual, o que pode possivelmente minimizar custos e elevar o acesso ao tratamento (NCBI, 2023). Paralelamente, observa-se um crescente interesse na aplicação dessas terapias em novas indicações clínicas, incluindo estágios mais precoces da doença (não apenas em casos avançados ou refratários) e outras condições além do câncer, evidenciando a expansão do potencial terapêutico dessas tecnologias (SCIENCEDIRECT, 2025).

Dessa forma, o futuro das terapias CAR-T e dos anticorpos biespecíficos aponta para tratamentos mais eficazes, seguros, acessíveis e integrados. Diante da complexidade das neoplasias hematológicas, dos avanços nas opções terapêuticas, das implicações econômicas e da necessidade de cuidados integrados, torna-se fundamental a continuidade da pesquisa científica para aprimorar estratégias de tratamento e melhorar os desfechos clínicos.

CONCLUSÃO

As imunoterapias aplicadas às neoplasias hematológicas representam um dos maiores avanços da onco-hematologia contemporânea, especialmente por proporcionarem abordagens terapêuticas mais específicas, eficazes e direcionadas em comparação aos tratamentos convencionais. Entre essas estratégias, destacam-se as terapias com células CAR-T e os anticorpos biespecíficos, que vêm demonstrando resultados expressivos em pacientes com doenças refratárias ou recidivadas.

A terapia com células CAR-T apresenta elevada capacidade de induzir respostas profundas e duradouras, sobretudo em leucemia linfoblástica aguda, linfomas não Hodgkin e mieloma múltiplo. Da mesma forma, os anticorpos biespecíficos têm se consolidado como uma alternativa terapêutica promissora devido à sua disponibilidade imediata, eficácia clínica e potencial de recrutamento direcionado de células do sistema imune contra o tumor.

Apesar dos benefícios observados, ainda existem limitações importantes relacionadas ao desenvolvimento e à implementação dessas terapias. Entre os principais desafios destacam-se os elevados custos, a necessidade de infraestrutura altamente especializada e a ocorrência de efeitos adversos graves. Entretanto, os avan-

ços recentes em engenharia genética, biotecnologia e imunologia tumoral apontam para perspectivas futuras promissoras, incluindo terapias mais seguras, acessíveis e eficazes, ampliação dos alvos terapêuticos, desenvolvimento de estratégias "*off-the-shelf*" e associação entre diferentes modalidades imunoterapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Terapias avançadas: regulamentação e uso no Brasil. Brasília, 2022.

DANILOV, A. V.; PATEL, K.; PHILLIPS, T. Advances in CAR-T cell therapy and bispecific antibodies in hematologic malignancies. National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (ncbi.nlm.nih.gov in Bing). Acesso em: 25 abr. 2026.

EMERGING immunotherapies in hematologic malignancies: CAR-T cells and bispecific antibodies. National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ (ncbi.nlm.nih.gov in Bing). Acesso em: 25 abr. 2026.

GOEBELER, M. E.; STUHLER, G.; BARGOU, R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 21, p. 539–560, 2024. DOI: 10.1038/s41571-024-00905-y.

JUNE, C. H. & SADELAIN, M. Chimeric antigen receptor therapy. New England Journal of Medicine, v. 379, n. 1, p. 64–73, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1706162.

JURECZEK, J.; KAŁWAK, K.; DZIĘGIEL, P. Antibody-based immunotherapies for the treatment of hematologic malignancies. Cancers, v. 16, n. 24, p. 4181, 2024. DOI: 10.3390/cancers16244181.

KEESARI, P. R.; SAMUELS, D.; VEGIVINTI, C. T. R.; *et al*. Navigating the economic burden of multiple myeloma: insights into cost-effectiveness of CAR-T and bispecific antibody therapies. Current Hematologic Malignancy Reports, v. 20, p. 3, 2025. DOI: 10.1007/s11899-024-00748-5.

KLEIN, C.; *et al*. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. Nature Reviews Drug Discovery, v. 23, p. 301–319, 2024. DOI: 10.1038/s41573-024-00896-6.

LAU, H.-C.; KWONG, Y.-L. Immune checkpoint blockade in hematological malignancies: current status and future directions. Cancers, v. 18, n. 3, p. 485, 2026. DOI: 10.3390/cancers18030485.

LI, Y.; *et al*. The potential and promise for clinical application of adoptive T cell therapy in cancer. Journal of Translational Medicine, v. 22, p. 413, 2024. DOI: 10.1186/s12967-024-05206-7.

LOCKE, F. L.; *et al*. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. The Lancet Oncology, v. 20, n. 1, p. 31–42, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.

MANIS, J. P.; *et al*. Overview of therapeutic monoclonal antibodies. In: UpToDate, Post TW (Ed), Waltham, MA: UpToDate, 2024.

MAUDE, S. L.; *et al*. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 5, p. 439–448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

MUNSHI, N. C.; *et al*. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 8, p. 705–716, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2026030.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines>. Acesso em: 25 abr. 2026.

NEELAPU, S. S.; *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 26, p. 2531–2544, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.

RALLIS, K. S.; *et al*. T-cell-based immunotherapies for haematological cancers, Part B: a SWOT analysis of adoptive cell therapies. Anticancer Research, v. 41, n. 3, p. 1143–1156, 2021. DOI: 10.21873/anticanres.14871.

RECENT advances and future perspectives in hematologic cancer treatment. ScienceDirect, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/>. Acesso em: 25 abr. 2026.

SCHUSTER, S. J.; *et al*. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. New England Journal of Medicine, v. 380, n. 1, p. 45–56, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.

TANG, L.; HUANG, Z.; MEI, H.; HU, Y. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 8, n. 1, p. 306, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01521-5.

VIARDOT, A.; *et al*. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood, v. 127, n. 11, p. 1410–1416, 2016. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651380.