Oncologia e Hematologia

Capítulo 52

Edição XIX

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CAR-T EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B (LLA-B) RECIDIVADA/REFRATÁRIA

MARIA LUCIA SILVA CHAVES[1]
GABRIELLE LOUZEIRO GAMA[1]
HANNAH POLIANA AGUIAR MIRANDA[1]
ANDRESSA GABRIELA DA COSTA MAGALHÕES[1]
GABRYELLA VICTÓRIA BESSA DE LIMA[1]
ANA CAROLINE OLIVEIRA DE OLIVEIRA[1]
ANDRYA CAROLINA QUARESMA CRUZ[1]
GABRIELA DE NAZARÉ BORGES DO NASCIMENTO[1]
NATALE AMARAL BARBOSA[1]
ANA CAMILA LIMA MONTEIRO[1]
GIOVANNA KAMILY OLIVEIRA FRANÇA[1]
ANA BEATRIZ ALVES DA CUNHA[2]
JHENNYFFER AYUMI MIRANDA ENDO[3]

[1]Discente – Biomedicina em Universidade da Amazônia.
[2]Discente – Biomedicina em Centro Universitário da Amazônia.
[3]Biomédica – Universidade da Amazônia.

Palavras-chave: *Leucemia Linfoblástica Aguda; CAR-T; Eficácia.*

DOI 10.59290/9209026201

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de precursores linfoides imaturos, sendo o câncer mais frequente na população pediátrica (KANTARJIAN; JABBOUR, 2025). Quando essa expansão clonal ocorre especificamente na linhagem B, define-se a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). Nela, alterações genéticas comprometem a diferenciação celular, levando ao acúmulo progressivo de linfoblastos B imaturos na medula óssea (GARCIA *et al.*, 2024).

Esse crescimento tumoral acaba por ocupar o espaço medular e suprimir a hematopoiese fisiológica, o que reduz a produção de células sanguíneas normais e culmina no quadro clínico de anemia, neutropenia e trombocitopenia (KANTARJIAN; JABBOUR, 2025). No laboratório, a origem dessas células malignas é identificada por características imunofenotípicas próprias da linhagem B, destacando-se a expressão do antígeno CD19, um marcador essencial para o diagnóstico (DORFMAN, 2025). Por fim, além de sua apresentação clínica, a LLA-B é marcada por uma profunda heterogeneidade genética e molecular, cujas diferentes alterações influenciam o prognóstico, a estratificação de risco e a escolha terapêutica (GARCIA *et al.*, 2024; KANTARJIAN; JABBOUR, 2025).

Globalmente, os casos de LLA em crianças e adolescentes caíram de 62.687 em 1990 para 53.485 em 2021, com pico de incidência entre 1 e 5 anos e maiores taxas de mortalidade em menores de 1 ano. Em países de renda alta, a sobrevida em 5 anos chega a aproximadamente 90%, enquanto em países de baixa e média renda, onde residem 80% das crianças com câncer, esse índice permanece muito inferior em razão de restrições de recursos, atrasos diagnósticos e abandono terapêutico.

No Brasil, o INCA estima 11.540 novos diagnósticos anuais de leucemia no triênio 2023–2025, com risco de 5,33 casos por 100 mil habitantes. A mortalidade mantém-se estável ou decrescente no Sul e Sudeste, mas cresce no Norte e Nordeste. Condições socioeconômicas precárias, como pobreza extrema, baixa renda familiar e desnutrição crônica, associam-se de forma independente a maior risco de recidiva medular.

Entre 30% e 60% dos pacientes com LLA-B refratária ou recidivada apresentam progressão de doença, o que evidencia a necessidade de estratégias capazes de superar a resistência aos tratamentos convencionais. Nesse contexto, a terapia com células CAR-T desponta como alternativa de alta precisão, impulsionando inovações moleculares e celulares com potencial para proporcionar respostas clínicas profundas e duradouras.

O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia terapêutica e o perfil de segurança da imunoterapia com células CAR-T em pacientes pediátricos com LLA-B recidivada ou refratária, avaliando as taxas de remissão e os possíveis eventos adversos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa realizada no período de setembro a abril de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Portal de Periódicos CAPES e Web of Science. Foram utilizados os descritores: *leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell acute lymphoblastic leukemia, CAR-T cell therapy, CD19, CD22, immunotherapy, chimeric antigen receptor, relapsed/refractory leukemia* e *treatment resistance*. Desta busca, foram encon-

trados 98 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2016 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão ou meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 50 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: mecanismos de resistência e escape antigênico na LLA-B refratária ou recidivada; princípios e fundamentos da terapia com células CAR-T; o CD19 como alvo terapêutico e estratégias combinadas com o CD22; eficácia clínica e fatores prognósticos associados à resposta; e perfil de segurança, eventos adversos e perspectivas terapêuticas futuras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada uma análise integrada dos mecanismos de resistência da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) e das estratégias terapêuticas com células CAR-T, abordando três eixos principais: a definição da doença refratária e recidivada e seus mecanismos de escape; os fundamentos, alvos e evidências clínicas do CAR-T; e o perfil de segurança, fatores prognósticos e durabilidade da resposta. Em paralelo, discutem-se estratégias combinadas e perspectivas de consolidação terapêutica, com ênfase na aplicação clínica em pacientes pediátricos de alto risco.

Doença refratária e recidivada na LLA-B

A leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) refratária é definida pela persistência de células leucêmicas na medula óssea acima de determinado limiar após os ciclos iniciais de tratamento, o que interfere no alcance da remissão esperada e indica a necessidade de estratégias terapêuticas adicionais. Já a recidiva ocorre quando há o retorno da doença após um período de remissão completa, no qual o paciente permaneceu sem manifestações clínicas por um intervalo que pode variar de meses a anos, tornando imprescindível o retorno aos tratamentos quimioterápicos. Tanto a refratariedade quanto a recidiva estão associadas a um prognóstico consideravelmente mais desfavorável, em razão da resistência adquirida pelas células tumorais aos tratamentos tradicionais, como a quimioterapia, que, mesmo quando eficaz, costuma proporcionar apenas uma segunda remissão breve (MOLINA; CARRAWAY, 2024).

Entre os principais mecanismos de resistência terapêutica na LLA-B, destaca-se a perda da expressão do antígeno CD19, alvo da terapia com células CAR-T, o que impacta o reconhecimento e o ataque às células malignas, facilita a repopulação da medula óssea e causa a recidiva CD19-negativa. Também se observa a redução da densidade do CD22 na superfície celular, o que pode comprometer a imunoterapia direcionada a esse antígeno, como o inotuzumabe ozogamicina. Diferentemente da perda de CD19, o CD22 geralmente permanece detectável após a terapia anti-CD19, de modo que sua redução, e não seu desaparecimento, pode ser suficiente para diminuir o reconhecimento pelas células CAR-T (DAI *et al.*, 2020; MOLINA; CARRAWAY, 2024).

Um mecanismo raro, o *lineage switch*, ocorre quando as células do paciente passam a

expressar marcadores de outra linhagem celular, deixando de expressar marcadores importantes para a imunoterapia, como o CD19, e assim escapando da linhagem que está sendo atacada, no caso as células linfoides B, porém ainda conservando as informações genéticas do clone leucêmico original. Esse fenômeno está fortemente associado a rearranjos do gene KMT2A, os quais já conferem um prognóstico desfavorável por si só, e a conversão mais frequentemente observada é para um fenótipo mieloide, configurando uma verdadeira transformação da leucemia linfoblástica aguda em leucemia mieloide aguda (KOVACH *et al.*, 2026).

Diante desses mecanismos de escape, o manejo terapêutico precisa se adaptar a cada situação, e as opções de resgate variam conforme a profundidade da resistência. Na perda de CD19, a alternativa mais utilizada é substituir o alvo para o CD22, por meio do inotuzumabe ozogamicina, além de quimioterapia convencional e, uma vez alcançada a remissão, transplante alogênico de medula óssea como consolidação. A limitação nesse caso é evidente: terapias que dependiam do CD19, como o blinatumomabe e o próprio CAR-T anti-CD19, deixam de funcionar, já que o antígeno que reconheciam não está mais presente, e a quimioterapia isolada costuma ter resultados inferiores aos das terapias direcionadas, de modo que o prognóstico após esse tipo de recidiva permanece desfavorável. No caso da redução de CD22, as opções passam pelo CAR-T direcionado especificamente a esse antígeno ou por abordagens que atacam CD19 e CD22 simultaneamente, na tentativa de compensar a redução de um alvo com a presença do outro (DAI *et al.*, 2020; MOLINA; CARRAWAY, 2024).

A limitação principal é que, como a diminuição do CD22 pode ser suficiente para escapar do reconhecimento mesmo sem desaparecer por completo, o próprio CAR-T anti-CD22 pode perder eficácia; além disso, a maior parte dos estudos disponíveis foca em prevenir esse escape desde o início do tratamento, e não em como resgatar o paciente depois que a redução já ocorreu. Já no *lineage switch*, como a célula deixa de expressar os marcadores da linhagem B, as terapias direcionadas a CD19 e CD22 tendem a perder a eficácia. Nesses casos, a conduta ainda não está bem definida: os desfechos são desfavoráveis e o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é uma das estratégias empregadas. A limitação mais importante aqui é a escassez de evidências: as melhores terapias seguem indefinidas, o que impede uma estimativa confiável das taxas de resposta ou sobrevida nesse cenário específico (DAI *et al.*, 2020; KOVACH *et al.*, 2026).

Princípios da terapia com células CAR-T

A terapia com células receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) é uma hemoterapia celular que utiliza os próprios linfócitos T de um paciente e os modifica geneticamente para reconhecer e eliminar células tumorais. As células CAR-T são projetadas para reconhecer determinados antígenos presentes na superfície das células-alvo, característica que permite direcionar a resposta citotóxica dos linfócitos T contra células tumorais específicas. A produção se inicia com a coleta do sangue periférico do paciente, geralmente por meio da leucaférese. Após a coleta, os linfócitos são ativados e submetidos a modificações genéticas que contêm as informações necessárias para a produção do receptor quimérico de antígeno. Após a modificação, as células que passam a expressar o CAR são expandidas em laboratório até que seja obtida quantidade suficiente para a utilização terapêutica. Posteriormente, as células CAR-T são administradas novamen-

te ao paciente por infusão intravenosa. (JAYARAMAN *et al.*, 2020; MAURYA *et al.*, 2025).

Para que o linfócito produza o CAR, é preciso introduzir nele o gene que codifica o receptor. Isso é feito principalmente por transdução viral. Um vetor leva a sequência do CAR ao interior da célula, onde o transgene é integrado ao genoma e passa a ser expresso. O construto reúne a informação de todos os módulos do receptor, precedida por um peptídeo sinal. Esse peptídeo encaminha a proteína recém-sintetizada ao retículo endoplasmático, primeiro passo da via que conduz o receptor à membrana. A escolha do vetor e do local de inserção não é um detalhe técnico, porque determina a quantidade de CAR expressa e, com isso, o desempenho da célula (JAYARAMAN *et al.*, 2020; MAURYA *et al.*, 2025).

Uma das características fundamentais das células CAR-T é o reconhecimento dos antígenos de maneira independente da apresentação pelo MHC. O linfócito T convencional reconhece seus alvos por meio do receptor de célula T (TCR), que se liga a peptídeos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, ou HLA em humanos). A intensidade do sinal recebido depende da afinidade e da densidade desse complexo peptídeo–MHC. O CAR opera de outra forma. Seu domínio de ligação, derivado de um anticorpo, reconhece o antígeno diretamente na superfície da célula-alvo, sem que ele precise ser processado e apresentado pelo MHC (STERNER; STERNER, 2021; MAURYA *et al.*, 2025; JAYARAMAN *et al.*, 2020).

Após a ligação entre o CAR e o antígeno tumoral, ocorre a ativação dos domínios intracelulares do receptor, desencadeando sinais que promovem proliferação, sobrevivência e atividade citotóxica das células T. Entre os principais componentes dessa sinalização está o domínio CD3, responsável pela transmissão do sinal de ativação. Nas construções mais modernas, o CD3 é associado a um domínio coestimulatório, como CD28 ou 4-1BB, permitindo uma ativação mais eficiente e favorecendo a expansão e a persistência das células CAR-T. O domínio 4-1BB, também denominado CD137, exerce importante função coestimulatória. Sua presença no CAR contribui para a ativação de vias intracelulares relacionadas à sobrevivência e à expansão dos linfócitos T, além de favorecer a persistência dessas células após a infusão. A sinalização mediada pelo 4-1BB está associada à ativação de vias como NF-κB e à manutenção de características relacionadas às células T de memória. Dessa maneira, CAR-T contendo 4-1BB podem apresentar maior persistência no organismo, característica considerada relevante para a manutenção da resposta antitumoral.

A evolução dos receptores CAR levou ao desenvolvimento de diferentes gerações, definidas principalmente pelas modificações realizadas em seus domínios intracelulares. Os CARs de primeira geração apresentam o domínio de reconhecimento antigênico, a região espaçadora, o domínio transmembrana e um único domínio de ativação, geralmente CD3. Embora tenham demonstrado que era possível direcionar os linfócitos T contra células tumorais, apresentavam limitações relacionadas à expansão, ativação e persistência celular, o que restringiu sua aplicação clínica. Na segunda geração, foi incorporado um único domínio coestimulatório, geralmente CD28 ou 4-1BB, associado ao CD3. Essa modificação possibilitou a integração dos sinais de ativação e coestimulação em um único receptor, aumentando a capacidade de proliferação, sobrevivência e função efetora das células CAR-T. Essa geração apresenta grande importância clínica, uma

vez que as terapias CAR-T atuais utilizadas no tratamento de neoplasias hematológicas são predominantemente baseadas em construções de segunda geração.

Na terceira geração, combinam-se dois domínios coestimuladores, como CD28 e 4-1BB. A proposta dessa configuração é combinar diferentes mecanismos de sinalização para potencializar a atividade, expansão e persistência das células T. A quarta geração é conhecida como TRUCKS ou "CAR blindados", pois acrescenta mecanismos capazes de induzir citocinas após o reconhecimento do antígeno. Essa estratégia busca modificar o microambiente tumoral e ampliar a resposta imunológica contra o tumor. Já as chamadas construções de quinta geração incorporam elementos adicionais relacionados à sinalização de receptores de citocinas, como componentes da via IL-2/JAK-STAT, com o objetivo de ampliar a ativação, proliferação e funcionalidade das células CAR-T.

O CD19 como alvo terapêutico na LLA-B

O CD19 representa um importante alvo terapêutico na leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) por apresentar vasta expressão nas células da linhagem B. Contudo, sua expressão pode variar entre os casos da doença. Em uma análise de 628 casos de LLA-B, Rosenthal *et al.* (2018) avaliaram a expressão de CD19 em 514 casos e observaram que 7% apresentavam expressão dim, 24% expressão baixa-normal, 61% alta-normal e 8% expressão bright, demonstrando a heterogeneidade da expressão desse antígeno. Além disso, em uma coorte de 501 casos, aproximadamente 17% apresentavam mais de 1% de blastos CD19-negativos antes da exposição à imunoterapia (ROSENTHAL *et al.*, 2018).

Dessa forma, embora o CD19 seja amplamente expresso na LLA-B, a presença de células com expressão reduzida ou ausente do antígeno constitui um aspecto importante para a utilização de terapias direcionadas a esse marcador.

O reconhecimento do CD19 pelas células CAR-T ocorre por meio do receptor de antígeno quimérico, estrutura já detalhada anteriormente, cuja ligação ao antígeno é realizada pelo fragmento variável de cadeia única (scFv). Nos CARs de segunda geração, o domínio intracelular combina a cadeia CD3ζ, que contém motivos de ativação baseados em ITAMs, com um domínio coestimulatório, como CD28 ou 4-1BB. Após a interação entre o CAR e o antígeno, ocorre a ativação de moléculas envolvidas na sinalização intracelular, incluindo Lck e ZAP70, desencadeando a ativação dos linfócitos T. A partir desse processo, as células CAR-T desenvolvem atividade efetora contra as células tumorais, com eliminação das células-alvo por mecanismos de citotoxicidade que incluem a ativação da via Fas-FasL e a liberação de perforina e granzimas, além da participação de citocinas secretadas pelas próprias células CAR-T (LIU *et al.*, 2023).

Apesar da capacidade de reconhecimento e eliminação das células que expressam CD19, a redução ou perda desse antígeno pode favorecer o escape das células leucêmicas. A recaída CD19-negativa pode estar relacionada à expansão de subclones CD19-negativos preexistentes ou à redução adquirida da expressão do antígeno. Entre os mecanismos descritos estão alterações genéticas, *splicing* aberrante do RNA, silenciamento epigenético e alterações pós-transcricionais. Também podem ocorrer alterações na disponibilidade do CD19 na superfície celular, como a internalização do antígeno e a trogocitose, comprometendo seu reconhecimento pelas células CAR-T. O linear switch, já abordado anteriormente, também

representa um mecanismo de escape associado à perda de marcadores da linhagem B, incluindo o CD19. Dessa forma, a perda ou alteração da expressão do CD19 pode representar um importante mecanismo de escape após a terapia direcionada a esse antígeno (HUANG *et al.*, 2026)

Diante da possibilidade de perda ou redução da expressão do CD19, outros antígenos da linhagem B podem ser considerados como alvos alternativos. Entre eles, destaca-se o CD22, que também apresenta expressão heterogênea na LLA-B. No estudo de Rosenthal *et al.* (2018), entre 282 casos avaliados, 22% apresentaram expressão predominantemente negativa de CD22, enquanto 71% apresentaram expressão normal e 7% expressão *bright*. Nesse contexto, o CD22 também é investigado como alvo alternativo ou complementar para enfrentar o escape associado à perda de CD19 (HUANG *et al.*, 2026; ROSENTHAL *et al.*, 2018).

Eficácia clínica do CAR-T anti-CD19

Os resultados dos ensaios clínicos que avaliaram a terapia com células CAR-T direcionadas ao CD19 demonstram atividade antileucêmica relevante em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) recidivada ou refratária. Estudos de fase inicial, incluindo ensaios de fase 1 e 1/2, demonstraram a capacidade dessas células de induzir respostas clínicas, contribuindo para o desenvolvimento posterior de estudos multicêntricos de fase 2. No estudo ELIANA, de fase 2, que avaliou o tisagenlecleucel em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B CD19+ recidivada ou refratária, a taxa de remissão global em até três meses foi de 81%, considerando remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi). Além disso, entre os pacientes que responderam ao tratamento, todos apresentaram doença residual mínima negativa por citometria de fluxo, indicando profundidade de resposta terapêutica (MAUDE *et al.*, 2018).

A eficácia do CAR-T anti-CD19 também pode ser observada quando os resultados de diferentes estudos são analisados conjuntamente. Em revisão sistemática e meta-análise envolvendo 35 estudos e 953 pacientes com LLA-B recidivada ou refratária. Identificaram uma taxa agrupada de remissão completa de 80% (IC95%: 75,5–84%). Nas análises por subgrupos, a remissão completa ocorreu em 75% dos pacientes adultos e em 81% dos pacientes pediátricos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre esses grupos. A análise também demonstrou maior taxa de remissão entre pacientes que receberam células T autólogas em comparação às células de origem alogênica. Esses resultados reforçam a elevada atividade clínica do CAR-T anti-CD19, embora demonstrem que as taxas de resposta podem variar conforme as características da população e do tratamento avaliado (ANAGNOSTOU *et al.*, 2020).

Apesar das elevadas taxas de resposta observadas, nem todos os pacientes apresentam o mesmo benefício clínico após a infusão das células CAR-T. A resposta terapêutica pode estar relacionada a características da doença e do próprio tratamento. Em uma coorte de 254 pacientes com LLA-B tratados com CAR-T anti-CD19, observou-se que a presença da mutação em TP53, o percentual de blastos na medula óssea superior a 20%, tratamento prévio com CAR-T ou blinatumomabe e a ocorrência de síndrome de liberação de citocinas grave estiveram associados a menor taxa de remissão completa. Por outro lado, fatores como idade, doença extramedular, citogenética complexa, transplante prévio, número de tratamentos quimioterápicos anteriores, dose de

células CAR-T e origem do produto celular não apresentaram associação significativa com a taxa de remissão completa nessa coorte (ZHANG *et al.*, 2022).

A obtenção da remissão não deve ser analisada apenas como um desfecho imediato, uma vez que a duração da resposta também é relevante para avaliar a efetividade da terapia. Em uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 38 estudos e 2.134 pacientes com LLA-B recidivada ou refratária tratados com CAR-T autólogo anti-CD19, observou-se uma sobrevida livre de eventos mediana de 13,3 meses. A análise identificou ainda associação entre a presença de remissão morfológica antes da infusão das células CAR-T e resultados de sobrevida livre de eventos. Na análise multivariada, a remissão morfológica antes da infusão esteve associada a menor risco de recaída ou morte (HR = 0,66), enquanto a utilização do domínio coestimulador 4-1BB também esteve associada a melhores resultados de sobrevida livre de eventos (HR = 0,72). Dessa forma, os achados sugerem que a condição da doença no momento da infusão pode influenciar a duração da resposta ao tratamento (ELSALLAB *et al.*, 2023).

Em 2023, um estudo avaliou a terapia com células CAR-T direcionadas simultaneamente aos antígenos CD19 e CD22 em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda B refratária ou recidivada. A pesquisa incluiu 194 pacientes com doença refratária ou recidiva hematológica, população caracterizada pelo alto risco de progressão e pelas opções terapêuticas limitadas. A estratégia de direcionamento para dois antígenos teve como objetivo ampliar o reconhecimento das células leucêmicas e reduzir a possibilidade de escape tumoral associado à perda de um único alvo antigênico (WANG *et al.*, 2023).

Os resultados demonstraram elevada eficácia inicial, com remissão completa alcançada em 192 dos 194 pacientes, correspondendo a uma taxa de 99,0%. Esse resultado evidencia a capacidade da terapia CAR-T de promover rápida redução da carga leucêmica mesmo em pacientes com doença refratária ou recidivada, nos quais as estratégias convencionais apresentam menor efetividade. A elevada frequência de remissão observada reforça o potencial da metodologia com duplo direcionamento antigênico como recurso terapêutico de resgate para pacientes pediátricos com LLA-B de alto risco. Além da obtenção da remissão completa, um aspecto de relevância foi a negatividade para doença residual mínima (DRM) em todos os 192 pacientes que alcançaram remissão. A DRM permite identificar uma quantidade de células leucêmicas que pode permanecer mesmo quando a análise morfológica da medula óssea indica remissão completa, sendo, portanto, um marcador mais sensível da profundidade da resposta. Nesse contexto, a negatividade para DRM sugere uma redução mais profunda da população leucêmica após a infusão das células CAR-T e constitui um indicador importante para a avaliação do risco de recidiva (WANG *et al.*, 2023).

Entretanto, a magnitude da resposta inicial não garante, isoladamente, sua manutenção ao longo do tempo. Após um acompanhamento mediano de 11 meses, 43 dos 194 pacientes apresentaram progressão da doença, enquanto a sobrevida livre de eventos em 12 meses foi de 73,5%. Entre essas recaídas, foram observados diferentes padrões de expressão dos antígenos CD19 e CD22, incluindo casos com manutenção de ambos os alvos e casos com perda de CD19, evidenciando a possibilidade de mecanismos de escape antigênico. Esses resultados demonstram que, embora a terapia tenha produzido respostas positivas em grande

parte dos pacientes, a persistência do controle leucêmico continua sendo um desafio da abordagem CAR-T. Dessa forma, os dados disponíveis reforçam a relevância da terapia CAR-T no tratamento da LLA-B pediátrica recidivada ou refratária, mas também evidenciam que seu benefício clínico deve ser avaliado não apenas pela capacidade de alcançar a remissão, mas pela completude e pela duração da resposta obtida (WANG *et al.*, 2023).

Estratégias combinadas: CAR-T anti-CD19 e anti-CD22

A administração combinada de CAR-T anti-CD19 e anti-CD22 baseia-se no princípio da heterogeneidade antigênica e na possibilidade de perda ou redução da expressão desses antígenos, fenômenos associados a mecanismos de resistência às terapias com células CAR-T. O CD19 é o alvo convencional nas neoplasias de linhagem B, porém sua perda por *splicing* alternativo, mutações ou *downregulation* é bem documentada e associada a recaídas após CAR-T anti-CD19 isolado. Por sua vez, o CD22 é expresso em estágios semelhantes da diferenciação dos linfócitos B e pode permanecer presente em clones CD19-negativos, o que o torna um alvo complementar. Dessa forma, a combinação desses dois alvos busca ampliar a cobertura antigênica e reduzir o risco de escape tumoral decorrente da perda ou redução da expressão de um único antígeno, dificultando a expansão de clones resistentes (FRY *et al.*, 2018; MAJZNER; MACKALL, 2018).

Em casos de LLA-B refratária ou recidivada, as estratégias combinadas apresentam taxas de resposta elevadas, frequentemente entre 70% e 90%, considerando remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta, além de apresentar taxas de 60% a 90% relacionadas à presença negativa de doença residual mínima. Em pacientes previamente expostos a CAR-T anti-CD19, essa combinação pode resgatar parte dos casos, inclusive aqueles com doença CD19-negativa, com RC em aproximadamente 55% a 80%. Em linfomas de células B em estágio avançado, os resultados são mais modestos, com resposta global em torno de 60% e RC em cerca de 30% em estudos de coorte de fase I (DAI *et al.*, 2020; FRY *et al.*, 2018; SPIEGEL *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2025).

A redução do risco de escape antigênico é um dos principais argumentos biológicos para a combinação. Com CAR-T anti-CD19 isolado, a perda de CD19 é causa frequente de recaída. Entretanto, com CAR-T anti-CD22 isolado, também se observa perda ou *downregulation* de CD22. A terapia com alvos duplos diminui a probabilidade de que um clone antígeno-negativo para um único alvo sobreviva e se expanda, pois o segundo CAR pode eliminar essas células. Contudo, a combinação não elimina completamente a possibilidade de escape; anteriormente já foram descritos casos de recaída com perda de ambos os antígenos ou com expressão mínima, CD19 e CD22 negativos. Além disso, a competição entre populações de CAR-T e o microambiente imunossupressor podem favorecer a recaída. Assim, a estratégia de combinação retarda, mas não abole o escape antigênico (FRY *et al.*, 2018; MAJZNER; MACKALL, 2018).

Na comparação entre monoterapia e terapia combinada, o CAR-T anti-CD19 isolado apresenta eficácia robusta e já aprovada em várias indicações, com altas taxas de RC em LLA-B e linfomas, mas com recaídas por escape de CD19 como limitação importante. O CAR-T anti-CD22 isolado é ativo inclusive em pacientes CD19-negativos, porém com durabilidade variável. A combinação CD19/CD22 tende a aumentar a taxa de doença residual negativa e

a reduzir recaídas por escape de alvo único, mas os dados de sobrevida global ainda são imaturos e não há ensaios randomizados amplos que demonstrem superioridade definitiva. A escolha entre monoterapia, combinação simultânea, sequencial ou CAR específico deve considerar o cenário clínico, exposição prévia a CAR-T, carga tumoral, disponibilidade e perfil de toxicidade (DAI *et al.*, 2020; FRY *et al.*, 2018; NEELAPU *et al.*,2017; SPIEGEL *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2025).

Perfil de segurança e eventos adversos do CAR-T

A síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorre em decorrência da hiperativação imunológica sistêmica com alças inflamatórias desreguladas. Naturalmente, as citocinas são um amplo grupo de proteínas reguladoras que atuam no sistema imunológico e hematopoiético com diversas funções biológicas. Porém, a hiperativação da rede de citocinas resulta na síndrome. Sendo assim, a SLC é um conjunto de eventos tóxicos relacionados a infecções ou após o uso de anticorpos por fins terapêuticos, e atualmente durante terapias que envolvem linfócitos T. A cascata desencadeadora da SLC inicia por efeitos no alvo induzidos pela ligação de células T com receptor de antígeno quimérico ou anticorpo bioespecífico ao seu antígeno, consecutivamente à ativação de células imunes e não imunes. A SLC ocorre pelo conjunto das citocinas pró-inflamatórias, dentre elas interleucinas, interferons, fatores de necrose tumoral, fatores estimuladores de colônias e fatores de crescimento transformadores (GUST *et al.*, 2020).

A neurotoxicidade associada à infusão de células CAR-T corresponde principalmente à síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes, denominada Síndrome Neurológica Inflamatória do Sistema Nervoso Central (ICANS). Suas manifestações são diversificadas, geralmente aparecem na primeira semana após a infusão e ocorrem desde delírio e disfunção da linguagem até convulsões, coma e edema cerebral fatal. Essa síndrome ocorre devido à liberação sistêmica e potencialmente local de citocinas que atuam no SNC, na qual há uma variedade de citocinas promissoras associadas ao quadro clínico, incluindo IL-1, IL-6, IL-15 e GM-CSF. Os monócitos e macrófagos se comportam como principais efetores, liberando interleucina-1 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, que desencadeiam ativação endotelial e neuroinflamação. Por isso, a neurotoxicidade ainda é frequente e constitui complicação significativa e potencialmente letal, afetando aproximadamente 27% a 65% dos pacientes e representando um desafio para a relação risco-benefício terapêutica. As terapias anti-CD19 e construções contendo CD28 demonstram taxas de toxicidade marcadamente mais altas em comparação com outros alvos e desenhos baseados em 4-1BB. Atualmente, sabe-se que o mecanismo fisiopatológico se centra na ruptura da barreira hematoencefálica, direcionada pela liberação sistêmica de citocinas e lesão celular direta (CONZENZA *et al.*, 2021; FATAHICHEGENI *et al.*, 2022).

O manejo da neurotoxicidade e da síndrome ICANS requer estratificação precoce de gravidade, administrações farmacológicas direcionadas e suporte intensivo. Em um estudo, foram destacados algoritmos baseados na gravidade que orientam o uso de corticosteroides e suporte em terapia intensiva, enquanto abordagens profiláticas emergentes, particularmente o bloqueio do receptor de interleucina-1 com anacinra, mostram-se promissoras na redução da neurotoxicidade grave sem comprometer a eficácia antitumoral. Assim, foi analisado que, ao integrar biomarcadores prediti-

vos, inteligência artificial e novas intervenções profiláticas, os médicos podem estratificar melhor o risco e implementar tratamentos precoces. Pesquisas futuras focadas em construções de próxima geração com recursos de segurança projetados serão excepcionais para dissociar a eficácia terapêutica do uso do CAR-T da neurotoxicidade (FATAHICHEGENI *et al.*, 2022).

As citopenias possuem alta incidência de complicações prolongadas e de complicações infecciosas, o que apresenta diversos desafios na segurança do uso do CAR-T. Em estudos desenvolvidos, foram observados a neutropenia como a citopenia mais frequente, com incidência global de 78% em todos os graus e 61% em grau ≥3, seguida por anemia (65%/33%) e trombocitopenia (55%/31%). As citopenias foram mais frequentes em pacientes com LLA e em terapias CAR-T de alvo duplo (direcionadas ao CD19 em combinação com outros alvos). Além disso, é notório que, após a terapia com CAR-T, as citopenias são influenciadas pela idade, sexo, doença e número de linhas de terapia prévias dos pacientes, bem como pelo alvo e domínio coestimulatório das células CAR-T e pelos vetores virais utilizados na fabricação (XIA *et al.*, 2022).

Existem alguns fatores de risco clínicos relacionados ao paciente e outros relacionados à terapia, como idade, carga tumoral, comorbidades, parâmetros laboratoriais basais e anormalidades subjacentes, além do tipo de CAR-T, dose e toxicidade induzida por CAR-T. A avaliação das mudanças nos valores dos parâmetros laboratoriais clínicos correlacionados com as toxicidades associadas à terapia com células CAR-T pode prever o desenvolvimento e/ou a gravidade de uma determinada toxicidade, o que pode melhorar as estratégias de controle do paciente e até mesmo aprimorar os métodos já utilizados para novas possibilidades de tratamento mais humanizado e com mais segurança (RENNINGER *et al.*, 2025).

Fatores prognósticos e durabilidade da resposta

O domínio coestimulador 4-1BB tem sido consistentemente associado a melhores desfechos de longo prazo em terapias CAR-T anti-CD19 para LLA-B, especialmente em relação à sobrevida livre de eventos. Evidências mostram que construções contendo 4-1BB apresentam maior durabilidade da resposta quando comparadas às baseadas em CD28, com maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Esse benefício está relacionado ao perfil biológico do 4-1BB, que promove uma ativação mais gradual das células T e favorece maior persistência *in vivo*, reduzindo a exaustão celular (KALOS *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2015).

Em termos quantitativos, pacientes tratados com CAR-T contendo 4-1BB apresentam maior sobrevida livre de progressão (7,0 vs. 3,0 meses) e maior sobrevida global (15,0 vs. 8,5 meses), reforçando sua associação com melhor controle da doença e maior sobrevida livre de eventos (WU *et al.*, 2023).

Do ponto de vista mecanístico, a carga tumoral elevada promove maior estímulo antigênico, levando a uma expansão mais intensa das células CAR-T. Embora essa expansão seja necessária para a resposta inicial, ela também está associada a maior inflamação sistêmica e risco aumentado de toxicidades, além de possível exaustão celular, o que compromete a durabilidade da resposta (LOCKE *et al.*, 2020).

A presença de remissão morfológica prévia ao tratamento com CAR-T tem sido associada a melhores desfechos clínicos em pacientes com LLA-B. Evidências indicam que pacientes que já se encontram em remissão completa,

especialmente com baixa ou mínima doença residual, apresentam maior probabilidade de resposta sustentada e melhor sobrevida livre de eventos (LEAHY *et al.*, 2022).

Além disso, a qualidade da remissão também influencia os desfechos: pacientes que atingem remissão morfológica completa com recuperação hematológica adequada apresentam resultados semelhantes ou superiores em comparação àqueles com recuperação incompleta (LERMAN *et al.*, 2021).

Perspectivas terapêuticas e consolidação pós-CAR-T

A necessidade de terapia de consolidação após CAR-T, especialmente com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (allo-HSCT), permanece um tema controverso na LLA-B. Embora o CAR-T induza altas taxas de remissão completa, a recorrência ainda é frequente, o que sustenta a proposta de terapias adicionais para manutenção da resposta. Evidências de meta-análise demonstram que pacientes que recebem HSCT após atingir remissão completa com CAR-T apresentam melhora significativa na sobrevida global, sobrevida livre de leucemia e redução do risco de recaída em comparação com aqueles que não recebem consolidação (XU *et al.*, 2021). Entretanto, esse benefício não é uniforme para todos os pacientes.

Estudos clínicos indicam que, em pacientes que atingem remissão completa com doença residual mínima negativa, o transplante pode melhorar a sobrevida livre de eventos principalmente em subgrupos de maior risco, como aqueles com alta carga tumoral prévia ou marcadores prognósticos desfavoráveis (JIANG *et al.*, 2019).

Do ponto de vista biológico e clínico, a consolidação com HSCT após CAR-T pode atuar por meio do efeito enxerto versus leucemia, contribuindo para o controle a longo prazo da doença, especialmente em casos em que a persistência das células CAR-T é limitada. Nesse cenário, o CAR-T funciona como ponte para o transplante, permitindo que o paciente atinja remissão antes da consolidação (ZHANG; HUANG, 2020).

A limitação da durabilidade da resposta após terapia com CAR-T está diretamente relacionada à perda de persistência celular e ao desenvolvimento de exaustão funcional, sendo esses os principais alvos das estratégias atuais de otimização terapêutica. Evidências indicam que respostas mais duradouras estão associadas a fatores como maior expansão das células CAR-T, maior persistência *in vivo* e profundidade da resposta inicial (CAPPELL; KOCHENDERFER, 2023).

Entre as principais estratégias em desenvolvimento, destaca-se o aprimoramento do design do CAR, com modificações estruturais que incluem otimização do domínio coestimulador e da intensidade de sinalização, reduzindo a exaustão celular e aumentando a persistência. Abordagens mais recentes incluem a utilização de novos domínios sintéticos e engenharia do CD3ζ para modular a ativação das células T e melhorar sua funcionalidade a longo prazo (MUELLER *et al.*, 2025).

O microambiente tumoral também desempenha papel central na limitação da eficácia do CAR-T, uma vez que fatores imunossupressores e estímulo antigênico crônico favorecem a exaustão das células T. Nesse contexto, abordagens que visam modular o microambiente ou bloquear vias inibitórias, como checkpoints imunológicos, têm potencial para prolongar a atividade antitumoral (AJMAL *et al.*, 2026).

Por fim, estratégias combinatórias emergem como promissoras, incluindo o desenvolvimento de CAR-T multialvo, otimização do processo de fabricação e integração com outras

modalidades terapêuticas, buscando reduzir escape tumoral e aumentar a durabilidade da resposta clínica (CAPPELL; KOCHENDERFER, 2023).

CONCLUSÃO

Diante da análise dos estudos apresentados, a terapia com células CAR-T demonstrou forte impacto clínico no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) pediátrica recidivada ou refratária. Os dados apontam que atacar isoladamente o CD19 gera remissões expressivas, com negatividade para doença residual mínima (DRM), e que a associação dos alvos CD19 e CD22 mantém esse patamar elevado de resposta. Manter esse cenário a longo prazo, contudo, depende de critérios bem definidos, como a carga tumoral pré-infusão e o desenho do domínio coestimulador integrado ao CAR-T, o que justifica a maior sobrevida livre de eventos em pacientes que já estavam em remissão prévia ou que receberam a construção com o cofator 4-1BB. Incorporar essa tecnologia no ambiente hospitalar exige, portanto, conduta individualizada e monitoramento rigoroso à beira do leito para conter a neurotoxicidade e a síndrome de liberação de citocinas.

Apesar dos avanços, persistem limitações relevantes. O curto período de seguimento concentra incertezas sobre a durabilidade da resposta e a cura definitiva, enquanto a heterogeneidade das populações estudadas dificulta a comparação direta entre os diferentes construtos de CAR-T. Somam-se a isso a falta de dados consolidados sobre segurança a longo prazo, especialmente quanto ao impacto no desenvolvimento pediátrico, e a ausência de métricas quantitativas de qualidade de vida para esses pacientes, ainda que o diagnóstico, o tratamento, os eventos adversos e a expectativa de cura imponham estresse emocional às crianças e às suas famílias. Nesse contexto, tornam-se evidentes a necessidade de estudos com maior tempo de seguimento e coortes mais amplas, capazes de estimar com maior confiabilidade a durabilidade da resposta e a segurança a longo prazo.

As perspectivas para o avanço da imunoterapia na leucemia linfoblástica aguda concentram-se no desenvolvimento de novas gerações de células CAR-T e na formulação de estratégias combinadas de precisão, com o objetivo de superar a perda de antígenos, mitigar a troca de linhagem, reverter a exaustão imune e eliminar a doença residual mensurável. Nesse sentido, a pesquisa contínua desempenha papel central na transformação do prognóstico e do manejo da leucemia, atuando na superação de barreiras terapêuticas, na personalização do cuidado e na busca pela equidade no acesso aos avanços médicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAGNOSTOU, T. *et al.* Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Haematology, v.7, e816, 2020. doi:10.1016/S2352-3026(20)30277-5.

CAPPELL, K.M. *et al.* Resultados a longo prazo após terapia com células CAR-T: o que sabemos até agora. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 20, p. 359, 2023. doi: h10.1038/s41571-023-00754-1.

COSENZA, M. *et al*. Síndrome de liberação de citocinas associada a terapias baseadas em células T para neoplasias hematológicas: fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, 2021. doi: 10.3390/ijms22147652.

DAI, H. *et al.* Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. Journal of Hematology and Oncology, v. 13, 2020. doi: 10.1186/s13045-020-00856-8.

DORFMAN, D. M. The flow cytometric evaluation of B- and T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. Cancers, v. 17, n. 7, p. 1111, 2025. DOI: 10.3390/cancers17071111. PMID: 40227608.

FATAHICHEGENI, M. *et al.* Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following CAR T-cell therapy: a review of recent advances. Journal of Translational Medicine, v. 24, 2025. doi: 10.1186/s12967-025-07646-1.

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, p. 20, 2018. doi: 10.1038/nm.4441.

GARCIA, C.; MILLER-AWE, M. D.; WITKOWSKI, M. T. Concepts in B cell acute lymphoblastic leukemiapathogenesis. Journal of Leukocyte Biology, v. 116, n. 1, p. 18–32, 2024. DOI: 10.1093/jleuko/qiae015. PMID: 38243586.

GUST, J. *et al*. Cytokines in CAR T cell–associated neurotoxicity. Frontiers in Immunology, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027.

HUANG, J. *et al*. CD19-negative relapse after CAR-T cell therapy: mechanisms of antigen escape and lineage switch. Frontiers in Immunology, v. 17, 2026. doi: 10.3389/fimmu.2026.1692287.

JAYARAMAN, J. *et al.* CAR-T design: elements and their synergistic function. EBioMedicine, v. 58, 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102931.

JIANG, H. *et al.* Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: an open-label pragmatic clinical trial. American Journal of Hematology, v. 94, p. 1113, 2019. doi: 10.1002/ajh.25582.

KALOS, M. *et al.* T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. Science Translational Medicine, v. 3, 2011. doi: 10.1126/scitranslmed.3002842.

KANTARJIAN, H. & JABBOUR, E. Adult acutelymphoblastic leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. American Journal of Hematology, v. 100, p. 1205, 2025. doi: 10.1002/ajh.27708.

KONG, Y. *et al*. Analysis of causes for poor persistence of CAR-T cell therapy in vivo. Frontiers in Immunology, v. 14, p2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1063454.

KOVACH, A.E. *et al.* Plasticity under pressure: biology and detection of lineage switch in acute leukemia. Leukemia, v. 40, p. 1841, 2026. doi: 10.1038/s41375-026-03020-2.

LEAHY, A.B. *et al.* CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. The Lancet Haematology, v. 8, e711, 2021. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00238-6.

LERMAN, B.J. *et al.* Complete versus incomplete hematologic recovery after CAR T cell therapy: implications for relapse free survival and overall survival in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B-ALL. Blood, v. 138, p. 1747, 2021.

LIU, L. *et al.* Cellular and molecular imaging of CAR-T cell-based immunotherapy. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 203, 2023. doi: 10.1016/j.addr.2023.115135.

LOCKE, F.L. *et al.* Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. Blood Advances, v. 4, p. 4898, 2020.

MAURYA, A. K. *et al.* CAR-T cell a potential platform for cancer therapy. Medicine in Novel Technology and Devices, v. 25, 2025. doi: 10.1016/j.medntd.2024.100348.

MAJZNER, R.G.; MACKALL, C.L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. Cancer Discovery, v. 8, p. 1219, 2018. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.

MUELLER, K.P. *et al*. CAR T cell persistence in cancer. Trends in Cancer, v. 11, p. 1005, 2025.

MOLINA, J.C.; CARRAWAY, H.E. Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adult patients. Current Treatment Options in Oncology, v. 25, p. 993, 2024. doi: 10.1007/s11864-024-01213-4.

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, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.

ROSENTHAL, J. *et al.* Heterogeneity of surface CD19 and CD22 expression in B lymphoblastic leukemia. American Journal of Hematology, v. 93, e352, 2018. doi: 10.1002/ajh.25235.

SPIEGEL, J.Y. *et al.* CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nature Medicine, v. 27, p. 1419, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01436-0.

WANG, H. *et al.* Efficacy and safety of a novel CD19, CD22 dual-targeted fully human loop bi-CAR-T for the treatment of relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma. Journal of Translational Medicine, v. 23, 2025. doi: 10.1186/s12967-025-06567-3.

ZHANG, M.; HUANG, H. How to combine the two landmark treatment methods—allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell therapy together to cure high-risk B cell acute lymphoblastic leukemia. Frontiers in Immunology, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.611710.

ZHAO, Y.L. *et al.* Integrating CAR T-cell therapy and transplantation: comparisons of safety and long-term efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after CAR T-cell or chemotherapy-based complete remission in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Frontiers in Immunology, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.605766.