



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Células Car-T na terapia de tumores sólidos: uma revisão narrativa de literatura

Gama-DF
2024

JORDANA TORRES GOLDFELD PEIXOTO

Células Car-T na terapia de tumores sólidos: uma revisão narrativa de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Me. Dra. Patrícia Werlang Schorn Dutra

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Camilo Santiago Veloso

Gama-DF
2024

JORDANA TORRES GOLDFELD PEIXOTO

Células Car-T na terapia de tumores sólidos: uma revisão narrativa de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 07 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Me. Dra. Patrícia Werlang Schorn Dutra
Orientadora

Prof. Me. Marco Antonio Alves Cunha
Examinador

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Células CAR-T na terapia de tumores sólidos: uma revisão narrativa de literatura

Jordana Torres Goldfeld Peixoto¹

Resumo:

Objetivo. Descrever o mecanismo de ação das células CAR-T como terapia em tumores sólidos, bem como seus efeitos adversos e no prognóstico dessa terapêutica. **Método.** Revisão narrativa da literatura sobre as células CAR-T e sua atuação na terapia de tumores sólidos, a qual utilizou as bases MEDLINE via Pubmed, LILACS via BVS, SciELO e ELSEVIER via ScienceDirect e os descritores “tumores sólidos”, “células CAR-T”, “tratamento” e “efeitos adversos”. A seleção dos estudos incluídos foi composta pela leitura dos resumos em busca da citação dos seguintes elementos: ação das células CAR-T nos tumores sólidos e atuação das células CAR-T no tratamento, seus efeitos adversos e no prognóstico dessa terapêutica nos tumores. Limitou-se o tempo de publicação em 6 anos e o idioma em inglês e em português. **Resultados:** Aplicando os critérios de inclusão e de exclusão, 21 artigos compuseram essa revisão narrativa. Entre os documentos selecionados, 18 dos artigos são revisões de abordagem teórica, 1 se trata de uma abordagem epidemiológica, 1 se trata de uma revisão sistemática e 1 se trata de um estudo observacional retrospectivo. Além disso, foi percebido que entre os trabalhos selecionados, houve prevalência da língua inglesa. **Conclusão:** A revisão analisa a terapia CAR-T em tumores sólidos, destacando seus efeitos adversos. Portanto, a literatura enfatiza a importância de novos estudos para entender melhor os mecanismos de ação e efeitos adversos associados.

Palavras-chave: Tumores; Imunoterapia adotiva; Protocolo clínico; Efeitos adversos.

Abstract:

Objective: To describe the mechanism of action of CAR-T cells as therapy for solid tumors, as well as their adverse effects and the prognosis associated with this treatment. **Method:** A narrative review of the literature on CAR-T cells and their role in solid tumor therapy, utilizing MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS, SciELO, and ELSEVIER via ScienceDirect, with descriptors including “solid tumors,” “CAR-T cells,” “treatment,” and “adverse effects.” The selection of included studies was based on reading abstracts in search of the following elements: the action of CAR-T cells in solid tumors and their role in treatment, their adverse effects, and prognosis related to this therapy in tumors. The publication time was limited to 6 years, and the languages included were English and Portuguese. **Results:** Applying the inclusion and exclusion criteria, 21 articles were included in this narrative review. Among the selected documents, 18 articles are theoretical reviews, 1 is an epidemiologic review, 1 is a systematic review, and 1 is a retrospective observational study. Additionally, it was noted that among the selected works, there was a prevalence of the English language. **Conclusion:** The review analyzes CAR-T therapy in solid tumors, highlighting its adverse effects. Therefore, the literature emphasizes the importance of new studies to better understand the mechanisms of action and associated adverse effects.

Keywords: Neoplasms; Immunotherapy; Clinical treatment; Adverse effects.

¹ Graduanda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: jordanagoldfeld606@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Os tumores sólidos são massas de células neoplásicas que criam um microambiente ideal para a proliferação de células-tronco tumorais. De acordo com dados de Bray F. *et al.* (2022) no relatório publicado no *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados em 2022, resultando em 9,7 milhões de mortes no mundo por essa doença devastadora. Apesar de existirem terapias como quimioterapia, radioterapia e cirurgias para tratar essas condições tumorais, esses tratamentos frequentemente geram efeitos colaterais que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos ao longo do tratamento.

Nos últimos anos, uma nova abordagem terapêutica tem ganhado destaque: a imunoterapia com células CAR-T para o tratamento de tumores sólidos. Essa técnica promete agir diretamente nas células tumorais, minimizando danos aos tecidos saudáveis, o que pode proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Nos Estados Unidos, o uso dessa terapia já foi aprovada para algumas doenças, como leucemias, linfomas e mielomas pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Chohan *et al.*, 2023; Pasqui *et al.*, 2022). Atualmente, ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia das células CAR-T no tratamento de tumores sólidos (Sun *et al.*, 2023).

Apesar de seu grande potencial, a terapia com células CAR-T enfrenta desafios que podem impedir seu avanço. Efeitos adversos, como a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade associada às células imunes efectoras (ICANS), dificultam a comprovação da eficácia e da segurança dessa terapia em tumores sólidos (Sun *et al.*, 2023; Ma *et al.*, 2019; Chohan *et al.*, 2023). Isso mostra a importância de desenvolver novas abordagens para tornar essa terapia mais segura e eficaz para os pacientes.

Considerando o recente investimento nessa terapia inovadora com células CAR-T e o crescente número de pesquisas na literatura sobre seu uso no tratamento de tumores sólidos, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa das publicações nesta área, apresentando como as células CAR-T atuam, descrevendo seus efeitos adversos e discutindo seu prognóstico. Assim, o conhecimento resultante por esta revisão poderá servir de base para o desenvolvimento e aprimoramento de futuras pesquisas neste campo científico.

1.1 OBJETIVO

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral desta pesquisa é descrever o mecanismo de ação das células CAR-T como terapia em tumores sólidos, bem como seus efeitos adversos e no prognóstico dessa terapêutica.

1.1.2 Objetivo Específico

Mais especificamente, esse estudo tem o objetivo de analisar o microambiente tumoral em para compreender como ele influencia a eficácia das células CAR-T no tratamento dos tumores sólidos. Além disso, é necessário investigar os mecanismos subjacentes às toxicidades associadas ao tratamento com células CAR-T em pacientes com tumores sólidos com a finalidade de compreender os efeitos adversos e os desafios impostos ao tratamento para revisar a segurança da terapia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre as células CAR-T e sua atuação nos tumores sólidos.

Utilizou-se como descritores para realizar a busca de dados nas bases MEDLINE via Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), LILACS via BVS (<https://bvsalud.org/>), SciELO (<https://www.scielo.br/>) e ELSEVIER via ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). Para o desenvolvimento do estudo foram utilizadas as seguintes estratégias de busca avançada: “tumores sólidos” e “tratamento”, “tumores sólidos” e “terapia com células CAR-T”, “terapia com CAR-T cell” e “efeitos adversos”. Limitou-se o tempo de publicação em 6 anos e o idioma em português e em inglês.

A seleção dos estudos incluídos foi composta pela leitura de trabalhos em busca da citação dos seguintes elementos: ação das células CAR-T nos tumores sólidos e atuação das células CAR-T no tratamento e prognóstico desses tumores, bem como descrever seus principais efeitos adversos. Foi utilizada a estratégia PICO para critérios de elegibilidade, P (população) pacientes com tumores sólidos, I (intervenção) tratamento com células CAR-T, C (comparação) tratamento já existente, O (resultado) tratamento de tumores sólidos, terapia com células CAR-T e efeitos adversos da terapia em questão. Diante dessa estratégia, além das limitações já citadas anteriormente, utilizou-se de trabalhos duplicados, recorte temático, estudos não disponíveis na versão completa, exigindo pagamento.

Com isso, por fim, diante da aplicação dos critérios de elegibilidade e de exclusão, 21 artigos foram selecionados e submetidos a leitura e a interpretação rigorosa. No mapeamento de dados permitiu-se estabelecer a identificação do estudo, objetivos, metodologia, principais efeitos adversos e prognóstico do tratamento de tumores sólidos com células CAR-T.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Resultados

A busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 419 referências sobre as células CAR-T na terapia de tumores sólidos, das quais 21 publicações foram incluídas na revisão. Entre os documentos selecionados, 18 dos artigos são revisões de abordagem teórica, 1 refere-se a uma abordagem epidemiológica, 1 discorre uma revisão sistemática e 1 apresenta um estudo observacional retrospectivo. Foi observado a prevalência de publicações na língua inglesa. Além disso, foi percebido que entre os trabalhos selecionados, houve prevalência da língua inglesa.

No que diz respeito aos 21 artigos selecionados, houve uma oscilação do número de estudos publicados por ano, variando entre os anos de 2017 e 2024, conforme apresenta a Figura 1.

Gráfico 1 - Número de publicações de artigos publicados sobre a terapia de tumores sólidos com células CAR-T.



Fonte: Elaboração própria (2024).

Diante da análise do quadro 1, que mostra a caracterização quanto ao título e aos principais assuntos discutidos dos estudos, é possível notar que, dos 21 trabalhos selecionados, 14 definem o tratamento de tumores sólidos com células CAR-T, 5 demonstram a estrutura das células CAR-T, 11 mencionam os efeitos adversos dessa terapêutica, 14 definem o tratamento e 2 definem os tumores sólidos, incluindo o microambiente tumoral.

Quadro 1 - Principais assuntos abordados nos artigos sobre a terapia de tumores sólidos com células CAR-T.

Título	Assuntos discutidos
CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances	O papel das células CAR e suas variantes em tumores sólidos, vantagens e desvantagens das células CAR-NK e CAR-M em comparação às células CAR-T e soluções prospectivas para aumentar a eficácia da imunoterapia com as células CAR.
Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors	Técnicas de CAR-T, obstáculos atuais e as estratégias de aplicação, diagnósticos complementares necessários para o tratamento de tumores sólidos com células CAR-T.
CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies	Inovações recentes na engenharia das células CAR-T para melhorar a eficácia clínica em malignidades hematológicas e tumores sólidos

Título	Assuntos discutidos
	e estratégias para superar as limitações da terapia com células CAR-T.
Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy	Estratégias recentes para melhorar a terapia com células CAR-T, por meio da engenharia da proteína CAR, células T e a interação entre células T e outros componentes no microambiente tumoral.
CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments	A imunoterapia do câncer e a engenharia genética de células T e as inovações atuais para melhorar a eficácia do tratamento de tumores sólidos e malignidades hematológicas, os desafios atuais na terapia com células CAR-T e estratégias para superar os desafios clínicos atuais associados à terapia com células CAR-T.
CAR-T Cell Therapies: An Overview of Clinical Studies Supporting Their Approved Use against Acute Lymphoblastic Leukemia and Large B-Cell Lymphomas	Progresso da terapia com células CAR-T: os estudos clínicos pertinentes e suas principais descobertas, seus efeitos adversos e perspectiva futura.
Safety profile of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies (CAR-T) in clinical practice	Avaliação de todos os eventos adversos relatados após a administração de axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel no cenário clínico real na Europa e nos EUA.
Mechanisms of Relapse After CD19 CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Prevention and Treatment Strategies	A recidiva pós-CAR dos aspectos CD-19 positivo e CD-19 negativo e algumas estratégias razoáveis de prevenção e tratamento.
iNKT: A new avenue for CAR-based cancer immunotherapy	Aplicação clínica das células iNKT e as últimas conquistas das células CAR-iNKT
Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy	Fatores que podem impedir remissões duráveis após a terapia com células CAR-T, com foco nos mecanismos de resistência, estratégias para superar esses obstáculos e formas mais eficazes nessa terapêutica.
Advances in Universal CAR-T Cell Therapy	Progressos e desafios na terapia com células CAR-T e outras células que podem ser promissoras como complemento à terapia.

Título	Assuntos discutidos
CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance	Toxicidades únicas e potencialmente fatais associadas à terapia com células CAR-T e a sua associação com a eficácia do tratamento.
New development in CAR-T cell therapy	Mecanismos para recidiva da perda de antígeno e novas estratégias para abordar esse problema. Além de novos designs de CAR que são considerados para aumentar a segurança da terapia com células CAR-T em tumores sólidos.
CART-T cell therapy for patients with hematological malignancies: a systematic review	Definição de células CAR-T e do tratamento de tumores sólidos com células CAR-T e comparação de tratamentos de malignidades hematológicas das formas convencionais e com células CAR-T.
T-cell exhaustion in CAR-T-cell therapy and strategies to overcome it	A exaustão de células T: o desenvolvimento dessa exaustão, razões para a exaustão dessas células e maneiras de prolongar o tempo efetivo da terapia com células CAR-T regulando a exaustão de células T no tratamento de tumores sólidos.
Antitumor Drugs and Their Targets	Características funcionais básicas do câncer e o arsenal terapêutico atual contra tumores sólidos, com foco em imunoterapias.
Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	Abordagem epidemiológica do câncer.
CAR-T Cell Therapy: From the Shop to Cancer Therapy	Últimos desenvolvimentos de CAR-T no tratamento de tumores sólidos, a estrutura das diferentes gerações e variantes de células CAR-T, limitações e áreas de oportunidade para esta imunoterapia e os desafios atuais do tratamento de tumores sólidos usando essa terapêutica, bem como suas restrições e abordagens de engenharia.
CAR T cell-based immunotherapy and radiation therapy: potential, promises and risks	Efeitos biológicos da combinação da terapia por radioatividade e por células CAR-T e os potenciais benefícios e limitações de sua combinação como parte do tratamento de

Título	Assuntos discutidos
	tumores sólidos.
CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy	Status atual das terapias de células CAR-T e CAR-NK e suas limitações, seguido pela terapia emergente de macrófagos CAR, além de citar a estrutura do CAR.
CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review)	Status recentes da terapia com células CAR-T em termos da estrutura básica dessas células, mecanismo de eliminação de tumores, e analisa as etapas do tratamento clínico.

Fonte: Elaboração própria (2024).

3.2 Discussão

Tumores sólidos são massas de células neoplásicas normais que, quando associadas à matriz extracelular, constituem um microambiente ideal para a manutenção e proliferação de células-tronco tumorais (Pavelic *et al.*, 2020).

Esse microambiente tumoral é composto por células não tumorigênicas e por moléculas recrutadas e liberadas pelas células tumorais, formando o estroma que sustenta esse ambiente (Sun *et al.*, 2023). Entre as principais células presentes estão os linfócitos T regulatórios, que desempenham um papel crucial no controle periférico do sistema imunológico e participam do escape imune dos tumores (Shah *et al.*, 2019). Essas células têm uma função reguladora com potencial terapêutico, e sua modulação no sistema imunológico contra as células tumorais pode trazer benefícios para pacientes com câncer (Sun *et al.*, 2023).

Nesse contexto, os tumores sólidos devem ser tratados visando a cura, o prolongamento e melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Pavelic *et al.*, 2020). Atualmente, já existem terapias para essas patologias, como a quimioterapia, a radioterapia e os procedimentos cirúrgicos, que podem ser utilizados de forma associada ou isolada. No entanto, esses métodos muitas vezes comprometem diretamente a qualidade de vida dos pacientes (Sun *et al.*, 2023).

A quimioterapia, por exemplo, se trata da infusão de altas doses de medicamentos e, embora reduza a mortalidade em até 25% dos casos de câncer de mama, por exemplo, pode causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, perda de apetite, perda de peso, fadiga e redução de glóbulos vermelhos, aumentando o risco de infecções (Pavelic *et al.*, 2020). A radioterapia, por sua vez, utiliza de radiações de alta intensidade para reduzir o tumor e esterilizar possíveis focos tumorais. Contudo, a exposição prolongada a esses níveis radioativos, pode trazer efeitos prejudiciais a longo prazo (Hovhannisyan *et al.*, 2023).

Diante disso, uma inovação vem sendo desenvolvida: o uso de imunoterapia com células CAR-T para o tratamento de tumores sólidos, com ação direta nas células tumorais e, teoricamente, sem comprometer tecidos saudáveis, o que oferece grande benefício aos pacientes. Esse tratamento já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para doenças como leucemia linfoblástica aguda, linfoma de grandes células B, linfoma folicular, linfoma de células do manto e mieloma múltiplo (Chohan *et al.*, 2023; Pasqui *et al.*, 2022). Atualmente, ensaios

clínicos para o uso dessa terapia em tumores sólidos estão em andamento, incluindo estudos para câncer de pulmão, fígado, estômago, mama e outros tipos (Sun *et al.*, 2023).

Essa inovação ocorre através de linfócitos T, que são extraídos do organismo do próprio paciente doente ou de um doador alogênico (Bonaldo *et al.*, 2021; Chohan *et al.*, 2023; Bonaldo *et al.*, 2021). Esses linfócitos são, então, projetados para expressar receptores de antígenos quiméricos (CAR) e passam por um processo de proliferação *in vitro* e são, finalmente, reintroduzidos no paciente para induzir uma resposta terapêutica eficaz (Ahmad *et al.*, 2020; Yin *et al.*, 2023).

Mais especificamente, as células CAR possuem um domínio de ligação a anticorpos monoclonais que se ligam ao domínio intracelular de ativação de células T, substituindo a função natural dos receptores dessas células e, permitindo assim, o reconhecimento direto dos antígenos de superfície tumorais, independentemente de moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC; Hong *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2017; Lin *et al.*, 2021). Além disso, essa modificação permite identificar antígenos alvo mais extensos do que o receptor natural de superfície das células T intracelulares (Ma *et al.*, 2019). Dessa forma, os receptores sintéticos se ligam aos antígenos-alvo e os ativam, desencadeando a resposta antitumoral (Sterner *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2021).

Com base em pesquisas promissoras, essa terapêutica já tem demonstrado resultados positivos. Porém, ainda enfrenta limitações adversas que retardam seu avanço. As principais adversidades incluem a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS) (Ma *et al.*, 2019; Chohan *et al.*, 2023; Pan *et al.*, 2022).

A CRS, um dos efeitos adversos mais comuns associados à terapia com células CAR-T, resulta da ativação das células T após a interação entre o antígeno tumoral e o antígeno quimérico (CAR), o que provoca a proliferação e a liberação de citocinas e quimiocinas produzidas pelas células CAR-T, principalmente IL-6, IL-8, IL-10 e INF (Sun *et al.*, 2023; Chohan *et al.*, 2023). Os sintomas da síndrome podem variar de reações leves, como febre, até manifestações sistêmicas mais graves, incluindo hipotensão, hipóxia, vazamento capilar e disfunção de órgãos-alvo (Sterner *et al.*, 2021; Jogalekar *et al.*, 2022; Chohan *et al.*, 2023). O diagnóstico é clínico, baseado na presença de febre, hipotensão e hipóxia (Chohan *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2023). Já a base terapêutica é direcionada pelo bloqueio do receptor de IL-6, utilizando tocilizumabe (Sterner *et al.*, 2021; Chohan *et al.*, 2023), e deve ser monitorada por meio da análise de proteína-C reativa, ferritina, dímero D, níveis de fibrinogênio e triglicerídeos (Chohan *et al.*, 2023).

A segunda principal adversidade no tratamento de tumores sólidos com células CAR-T é a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS) (Jogalekar *et al.*, 2022; Chohan *et al.*, 2023; Pan *et al.*, 2022). Essa síndrome é causada pelo desenvolvimento de neurotoxicidade após o tratamento cuja não tem fisiopatologia muito conhecida (Sterner *et al.*, 2021; Chohan *et al.*, 2023; Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023). Acredita-se que, após a interação entre antígeno-alvo e o CAR, ocorre a ativação do endotélio celular, resultando no aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo assim, a entrada de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo antígeno quimérico e das células CAR-T no sistema nervoso central, mais especificamente, no líquido cefalorraquidiano e na barreira hematoencefálica (Sterner *et al.*, 2021; Chohan *et al.*, 2023; Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023). A síndrome se manifesta de diversas formas, desde encefalopatia a convulsões, obnubilação e, em casos extremos, óbito (Sterner *et al.*, 2021; Uscanga-Palomeque *et al.*, 2023). Além disso, pode apresentar sinais atípicos como afasia transitória, paresia facial, mioclonia e espasmos hemifaciais (Bonaldo *et al.*, 2021; Chohan *et al.*, 2023). Embora a neurotoxicidade seja frequentemente observada juntamente com os sintomas da CRS, os eventos neurológicos ocorrem de forma independente, refletindo suas diferenças fisiopatológicas (Jogalekar *et al.*, 2022; Chohan *et al.*, 2023).

Essa terapia já está aprovada para o tratamento de linfomas e mielomas que não

desenvolvem massas tumorais. Em junho de 2021, a Yescarta® se tornou o primeiro produto de células CAR-T a ser aprovado no mercado na China, apresentando taxas de remissão objetivas de 53% em casos de leucemia linfoblástica B aguda recidivante ou refratária e de 83% em linfomas não-Hodgkin (Lin *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao tratamento de tumores sólidos, já existem ensaios clínicos que mostram resultados positivos e promissores. Um exemplo é o estudo clínico em fase I (NCT00902044) que envolve pacientes com receptores HER2, associados a um subtipo de câncer de mama, realizado com 19 pacientes (Sun *et al.*, 2023). Após o tratamento com células CAR-T, todas as 19 pacientes apresentaram uma sobrevida global mediana de 10,3 meses, e apenas uma delas relatou febre alta, sem ocorrência de outros efeitos adversos significativos (Sun *et al.*, 2023).

Diante do exposto, é evidente que este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, como se trata de uma revisão narrativa, ele se baseia em dados secundários para fundamentar seus resultados e discussões. Em segundo lugar, diante da especificidade do tema, há uma escassez de estudos disponíveis, o que limita a profundidade da discussão. Por fim, a limitação temporal de seis anos pode aumentar a probabilidade de exclusão de pesquisas relevantes na seção de resultados, comprometendo a abrangência do tema.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão narrativa de literatura apresentou de forma abrangente a visão de pesquisas mais recentes sobre o uso de células CAR-T na terapia de tumores sólidos, buscando contribuir para a compreensão dos principais aspectos dessa intervenção em pacientes oncológicos. O estudo focou nos avanços alcançados e nos desafios persistentes dessa abordagem. Embora as células CAR-T apresentem grande potencial terapêutico, ainda há incertezas quanto à sua segurança, especialmente diante das limitações ligadas ao seu mecanismo de ação.

A literatura é enfática em apontar o conhecimento sobre o potencial terapêutico das células CAR-T, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação em tumores sólidos, bem como, ressaltar os efeitos adversos, que afetam diretamente a segurança e a eficácia dessa terapia. Portanto, novos estudos são necessários para expandir o conhecimento científico sobre o tema, aprofundar a compreensão dos desafios envolvidos e buscar soluções para as limitações dessa abordagem terapêutica tão promissora e inovadora.

REFERÊNCIAS

SUN, Dahua; SHI, Xiang; LI, Sanyan; WANG, Xiaohua; YANG, Xiao; WAN, Meiping. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9885707/>.

MA, Shuo; LI, Xinchun; WANG, Xinyue; CHENG, Liang; LI, Zhong; ZHANG, Changzheng; YE, Zhenlong; QIAN, Qijun. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6854376/>.

STERNER, Robert C; STERNER, Rosalie M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8024391/>.

HONG, Mihe; CLUBB, Justin D; CHEN, Yvonne Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735779/>.

JOGALEKAR, Manasi P; RAJENDRAN, Ramya Lakshmi; KHAN, Fatima; DMELLO, Crismita; GANGADARAN, Prakash; AHN, Byeong-Cheol. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9355792/>.

AHMAD, Aamir; UDDIN, Shahab; STEINHOFF, Martin. CAR-T cell therapies: an overview of clinical studies supporting their approved use against acute lymphoblastic leukemia and large B-cell lymphomas. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7312930/>.

BONALDO, Giulia; MONTANARO, Nicola; VACCHERI, Alberto; MOTOLA, Domenico. Safety profile of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapies (CAR-T) in clinical practice. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8275491/>.

XU, Xinjie et al. Mechanisms of relapse after CD19 CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia and its prevention and treatment strategies. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6863137/>.

LIU, Yilin et al. iNKT: A new avenue for CAR-based cancer immunotherapy. *National Institutes of Health*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8784340/>.

SHAH, Nirali N; FRY, Terry J. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8214555/>.

LIN, Haolong et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8526896/>.

CHOHAN, Karan L; SIEGLER, Elizabeth L; KENDERIAN, Saad S. CAR-T cell therapy: the efficacy and toxicity balance. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10505056/>.

WANG, Zhenguang; WU, Zhiqiang; LIU, Yang; HAN, Weidong. New development in CAR-T cell therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5320663/>.

PASQUI, Daniel M; LATORRACA, Carolina D. O. C.; PACHECO, Rafael L.; RIERA, Rachel. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies: a systematic review. *PubMed*. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13851>.

YIN, Xuechen; HE, Lingfeng; GUO, Zhigang. T-cell exhaustion in CAR-T-cell therapy and strategies to overcome it. *PubMed*. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.13642>.

USCANGA-PALOMEQUE, Ashanti Concepción; CHÁVEZ-ESCAMILLA, Ana Karina; ALVIZO-BÁEZ, Cynthia Aracely; SAAVEDRA-ALONSO, Santiago; TERRAZAS-

ARMENDÁRIZ, Luis Daniel; TAMEZ-GUERRA, Reyes S.; RODRÍGUEZ-PADILLA, Cristina; ALCOCER-GONZÁLEZ, Juan Manuel. CAR-T cell therapy: from the shop to cancer therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10649325/>.

BRAY, Freddie; LAVERSANNE, Mathieu; SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L.; SOERJOMATARAM, Isabelle; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, n. 1, p. 7-30, 2022. DOI: 10.3322/caac.21834. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>.

PAVELIĆ, Krešimir; KRALJEVIĆ PAVELIĆ, Sandra; DUARTE CICECO, Iola F. Antitumor drugs and their targets. *National Institutes of Health*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7730053/>.

HOVHANNISYAN, Lusine; RIETHER, Carsten; AEBERSOLD, Daniel M; MEDOVÁ, Michaela; ZIMMER, Yitzhak. CAR T cell-based immunotherapy and radiation therapy: potential, promises and risks. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10176707/>.

PAN, Kevin et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8969382/>.

SUN, Dahua; SHI, Xiang; LI, Sanyan; WANG, Xiaohua; YANG, Xiao; WAN, Meiping. CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). *PubMed*. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10835665/>.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de expressar a minha gratidão à Deus por ter me dado a capacidade, paciência e sabedoria para superar as dificuldades encontradas no caminho e por ter me dado forças para não desistir.

Em segundo lugar, dedico aqui um espaço especial para agradecer a minha família, com destaque aos meus pais e meus avós, cujo apoio e amor foram fundamentais ao longo dessa jornada. Agradeço pela força, compreensão e encorajamento em todos os momentos. Sem vocês, este trabalho não seria possível. Agradeço também aos meus amigos e ao meu namorado, que sempre estiveram ao meu lado, dando palavras de motivação e carinho em momentos de estresse. A amizade, lealdade e parceria de vocês foi essencial nesse período para tornar essa experiência mais leve e suportável.

À Professora Patrícia Schorn, minha orientadora, por ter participado da concepção da ideia e por ter dado apoio na construção deste trabalho. Sua expertise e suas sugestões foram enriquecedoras para as minhas idéias.

Um agradecimento especial ao Coorientador Felipe Veloso, por sua atenção inestimável, paciência e apoio ao longo deste trabalho, cuja colaboração, dedicação e disponibilidade foram fundamentais para a construção desta pesquisa, sem a ajuda e a atenção do senhor, nada deste trabalho estaria como está.

Por fim, gostaria de agradecer ao Professor Caruso, cujo ensinamento e sugestões foram muito importantes para o desenvolvimento deste trabalho. Seus conhecimentos e conselhos foram inspiradores e impactaram significativamente meu aprendizado.

A todos vocês, minha sincera gratidão!