



TERAPIA CAR-T NO TRATAMENTO DO LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B: AVANÇOS E DESAFIOS

*Leandra Nascimento Fonseca*¹, *Evelyn Castillo Lima Vendramini*²

¹Graduanda de Biomedicina pela Universidade Cesumar, participante do PVIC/ICETI-UniCesumar (2024) e do Grupo de Pesquisa GEPIs pela mesma Universidade. E-mail: lfonsecabiomed@gmail.com.

²Orientadora, Professora Mediadora nos cursos de Farmácia e Biomedicina, Unicesumar. evelyn.vendramini@unicesumar.edu.br.

RESUMO

Os linfomas não-Hodgkin (NHLs) são um grupo heterogêneo de distúrbios linfoproliferativos que afetam predominantemente linfócitos B. Entre eles, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é o mais comum e agressivo. A terapia CAR-T CD19 surge como uma promissora alternativa para casos refratários. Desde sua primeira aplicação clínica no Brasil em 2019, essa terapia tem mostrado resultados promissores, mas enfrenta desafios significativos, como efeitos colaterais graves e alto custo. A pesquisa revisou a literatura sobre CAR-T CD19, avaliando sua eficácia, limitações e perspectivas futuras no tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos. Utilizando a base de dados PubMed, foram selecionados 51 artigos publicados entre 2019 e 2024, focando na relevância ao tema, qualidade metodológica e impacto clínico. Destes estudos, destacou-se o ZUMA-7, um ensaio clínico de fase 3 que incluiu 359 pacientes e mostrou melhora significativa na sobrevida livre de eventos e na taxa de resposta completa para pacientes tratados com axi-cel, comparado aos cuidados padrão. A sobrevida livre de eventos (EFS) para a terapia CAR-T (axi-cel) foi de 8,3 meses, comparado a 2,0 meses para a terapia convencional. A taxa de resposta completa foi de 54% para a terapia CAR-T (axi-cel), contra 21% para a terapia convencional. A sobrevida global (OS) foi de 27,1 meses para a terapia CAR-T (axi-cel), em comparação a 11,6 meses para a terapia convencional. As terapias CAR-T, como as baseadas no antígeno CD19, representam uma abordagem altamente personalizada e promissora, mas ainda enfrentam barreiras para aplicação em larga escala.

PALAVRAS-CHAVE: Antígeno do CD19; Medicina precisão; Oncologia; Terapia Gênica.

1 INTRODUÇÃO

Muitas transformações ocorreram no diagnóstico e tratamento dos linfomas desde sua primeira descrição por Thomas Hodgkin, em 1832. Naquele ano, Hodgkin publicou um artigo intitulado “Sobre algumas aparências mórbidas das glândulas absorventes e do baço”, no qual relatou os achados patológicos de sete pacientes que apresentavam aumento dos gânglios linfáticos e do baço, além de infiltração por outros tecidos — como o próprio título do trabalho sugeria. Alguns anos depois, seu colega Wilks nomeou essa condição como doença de Hodgkin, uma enfermidade linfoproliferativa que, atualmente, é classificada em dois grandes grupos: linfomas de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin (STONE; WILKS, 2005).

Os linfomas não-Hodgkin (NHLs) representam um grupo heterogêneo de distúrbios linfoproliferativos que se originam nos linfócitos B, linfócitos T ou células natural killer (NK). Os linfomas de células B correspondem a aproximadamente 80% dos casos de NHL, enquanto os de origem em células T representam cerca de 15% a 20% (JNCCN, 2024). Dentro desse grupo, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é o subtipo mais prevalente. Suas células neoplásicas geralmente apresentam imunofenótipo de células B, sendo positivas para CD19, CD20, CD22, CD79a e PAX5. A expressão de imunoglobulinas de superfície ou citoplasmáticas também é comum, com predominância da IgM, seguida pela IgG e IgA (HERRIOT et al., 2018).

E, embora seja mais frequente em idosos, o LDGCB pode acometer indivíduos de qualquer faixa etária, incluindo crianças, sendo conhecido por sua agressividade. A progressão da doença pode variar, e em estágios iniciais, os sintomas podem ser confundidos com uma infecção comum, o que frequentemente atrasa o início do tratamento — fator que impacta diretamente na taxa de resposta terapêutica.



Apesar dessas características, o LDGCB é considerado uma doença potencialmente curável, com taxas de remissão entre 60% e 70% em pacientes tratados com quimioimunoterapia de primeira linha baseada em rituximabe. Para casos refratários ou recidivados (R/R), o tratamento padrão consiste em quimioterapia em altas doses, seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), desde que o paciente apresente doença quimiossensível (Asghar et al., 2024). No entanto, quase metade dos pacientes não responde adequadamente ao tratamento inicial ou apresenta recidiva após a interrupção da terapia, o que pode levar a desfechos negativos em até 12 meses. É nesse cenário que se destaca a terapia CAR-T CD19, uma abordagem inovadora que tem revolucionado o tratamento de linfomas agressivos (Swerdlow et al., 2017).

A ideia de modificar células T para reconhecer e destruir células tumorais surgiu na década de 1980, mas foi apenas em 2017 que a primeira terapia CAR-T foi aprovada pela FDA nos Estados Unidos, inicialmente indicada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (Moon, 2024). No Brasil, a primeira aplicação clínica da terapia CAR-T ocorreu em 2019, com resultados promissores, demonstrando a viabilidade dessa tecnologia no contexto nacional (Vidal, 2023). Entre as terapias CAR-T, a direcionada ao antígeno CD19 se destacou no tratamento de leucemias e linfomas que se mostraram refratários a terapia convencional de primeira linha também conhecida como R-CHOP, que é o combinado das seguintes drogas (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona) (Pereira et al., 2024).

A terapia CAR-T com células T ou *Chimeric Antigen Receptor*, é uma abordagem baseada na utilização do sistema imunológico autólogo do paciente para combater a doença envolvendo a reprogramação das células de defesa do organismo, resultado na criação de um medicamento singular e altamente personalizado (Mazzi; Bonamino, 2021). Em tese a terapia CAR-T é uma alternativa promissora de segunda e terceira linhas de tratamento para pacientes recidivantes e refratários de LDGCB, e outros tipos de doenças oncológicas.

O câncer é uma das principais causas de morte em todo mundo, no Brasil dados do INCA estimaram 341.350 novos casos da doença em homens, e 362.730 casos em mulheres somente no ano de 2023 (INCA, 2023), estes números geram um grande impacto econômico e social, desta forma, nossa pesquisa se justifica pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação, a eficácia e os desafios relacionados à terapia CAR-T CD19. Apesar dos avanços, existem barreiras como os efeitos colaterais graves e o alto custo do tratamento, que ainda limitam seu uso em larga escala (Langhi Junior et al., 2021). Assim, o entendimento dessas questões é essencial para aprimorar a aplicação clínica dessa abordagem inovadora.

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura existente sobre a terapia CAR-T CD19, avaliando seu papel no tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos, e discutir suas vantagens, limitações e perspectivas futuras.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar esta revisão bibliográfica sistemática sobre a terapia CAR-T CD19 no tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos, utilizou-se a base de dados PubMed como principal fonte de pesquisa científica. A seleção de artigos abrangeu publicações dos últimos cinco anos (2019-2024). Foram empregados termos de busca específicos, como “CAR-T CD19 therapy”, “hematological malignancies”, “lymphomas”, “leukemias”.

Os critérios de inclusão focaram-se em três aspectos principais:

(1) relevância direta para o tema, incluindo artigos que discutem a eficácia, segurança e desafios da terapia CAR-T CD19;



(2) qualidade metodológica dos estudos, priorizando ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises; e

(3) impacto clínico, com ênfase nos resultados aplicáveis a pacientes com cânceres refratários a tratamentos convencionais. Adicionalmente, foram excluídos estudos duplicados ou irrelevantes para a discussão específica sobre o tratamento com CAR-T CD19.

E como resultado recuperamos 51 artigos apontando a taxa resposta, linha de tratamento, sobrevida global e eventos adversos da terapia CAR-T CD-19 em comparação a terapia convencional.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) consolidou-se como uma modalidade terapêutica de impacto substancial no tratamento de malignidades hematológicas, particularmente em cenários de doença recidivada ou refratária. Os resultados clínicos observados, impulsionados por um mecanismo de ação de alta especificidade, representam uma mudança de paradigma, corroborada por uma crescente base de evidências científicas., incluindo taxas de remissão completa de até 90% em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) (American Cancer Society, 2024).

A eficácia das terapias CAR-T é robustamente demonstrada na literatura recente. O estudo de referência ZUMA-7, um ensaio clínico global, randomizado e de fase 3, comparou o axicabtagene ciloleucel (axi-cel) com a terapia padrão de segunda linha — quimioimunoterapia seguida de transplante de células-tronco de alta dose — em pacientes com linfoma de grandes células B (LGCB) refratário primário ou com recidiva precoce (Locke et al., 2022). Os resultados foram inequívocos: o tratamento com axi-cel resultou em uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos (SLE). A SLE mediana foi de 8,3 meses no grupo axi-cel, em contraste com apenas 2,0 meses no grupo de terapia padrão ($p < 0,001$). Adicionalmente, a taxa de resposta objetiva foi de 83% para o axi-cel, com 65% dos pacientes alcançando resposta completa, enquanto a terapia padrão obteve 50% e 32%, respectivamente (Locke et al., 2022).

Uma análise subsequente do mesmo estudo, com um acompanhamento mediano de 47,2 meses, confirmou um benefício significativo na sobrevida global (SG) para o grupo tratado com axi-cel (Westin et al., 2023). Estes achados não apenas reforçam a superioridade do axi-cel, mas também estabelecem a terapia CAR-T como o novo padrão de tratamento de segunda linha para esta população de pacientes, uma conclusão que realinha as estratégias terapêuticas para a doença avançada. De forma similar, a terapia com tisagenlecleucel demonstrou taxas de remissão completa que alcançam 82% em pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B, um resultado transformador para um grupo com prognóstico historicamente desfavorável (Maude et al., 2021).

A eficácia clínica das células CAR-T é intrinsecamente ligada ao seu sofisticado mecanismo de ação. Ao expressarem um receptor de antígeno quimérico, estas células T geneticamente modificadas adquirem a capacidade de reconhecer e se ligar diretamente a antígenos específicos na superfície das células tumorais, como o CD19, de forma independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (June; Sadelain, 2018).

A incorporação de domínios coestimulatórios de segunda geração, como o CD28 ou o 4-1BB, é fundamental para a otimização da resposta, pois estes domínios amplificam a sinalização intracelular, promovendo a proliferação robusta, a persistência funcional e a atividade citotóxica sustentada das células CAR-T (Sterner; Sterner, 2021).



A ativação do CAR desencadeia uma cascata efetora que culmina na lise da célula tumoral através da liberação de grânulos citotóxicos (perforina e granzimas) e na secreção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF- α), que remodelam o microambiente tumoral e recrutam outras células do sistema imune, amplificando a resposta antitumoral (June; Sadelain, 2018).

Apesar dos benefícios clínicos, a terapia CAR-T está associada a um perfil de toxicidade único, que demanda manejo especializado. As toxicidades mais proeminentes são a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS). A CRS, resultante de uma ativação imune sistêmica e maciça, manifesta-se com sintomas que variam de febre a disfunção orgânica grave. A ICANS pode apresentar um espectro de sintomas neurológicos, incluindo confusão, afasia e convulsões (Sternier; Sternier, 2021).

Contudo, o avanço no entendimento da fisiopatologia dessas toxicidades levou ao desenvolvimento de estratégias de manejo eficazes. O uso de tocilizumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-6, e de corticosteroides tornou-se o padrão para o tratamento de CRS e ICANS de graus moderados a graves, respectivamente (Locke et al., 2022).

A implementação de diretrizes de consenso, como as publicadas pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), tem permitido a mitigação e o controle efetivo desses eventos adversos, tornando o perfil de risco da terapia aceitável, especialmente quando comparado ao prognóstico desfavorável dos pacientes elegíveis para este tratamento (Santomasso et al., 2021).

A pesquisa atual está focada em superar essas limitações. Estratégias emergentes incluem o desenvolvimento de CARs com alvo duplo ou múltiplo para prevenir o escape antigênico e a engenharia de células CAR-T "blindadas" ou "armored", que são modificadas para secretar citocinas imunoestimulatórias (ex: IL-12) e resistir à supressão do microambiente (Sternier; Sternier, 2021). A tecnologia de edição genética CRISPR-Cas9 oferece uma plataforma poderosa para aprimorar a funcionalidade das células CAR-T, por exemplo, através da remoção de genes inibitórios como o PD-1, com o objetivo de aumentar a persistência e prevenir a exaustão celular (June; Sadelain, 2023).

Em conclusão, os resultados da terapia CAR-T representam um avanço consolidado na oncologia hematológica, com um impacto profundo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. A discussão sobre sua implementação agora se desloca da prova de conceito para a otimização de sua eficácia, o manejo de toxicidades e a superação dos mecanismos de resistência. As inovações contínuas na engenharia celular e nas estratégias de combinação terapêutica prometem expandir ainda mais o alcance e o sucesso desta plataforma terapêutica.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para concluirmos as CAR-T baseadas no antígeno CD-19 tem se mostrado uma alternativa viável para pacientes de neoplasias hematológicas, apesar dos riscos envolvidos em sua utilização, este tipo de terapia tem se mostrado segura e eficaz ao longo dos anos.

As pesquisas na área tem envolvidos muitos esforços de pesquisadores de várias partes do mundo, doenças oncológicas tem se mostrado ao longo do tempo um grande desafio para humanidade, porém os estudos mostram que as terapias gênicas trouxeram consigo um novo paradigma para os tratamentos.

Diante do que os estudos indicam os tratamentos oncológicos entraram na era da medicina de precisão com as chamadas “Drogas vivas” que utilizam o próprio sistema imunológico do paciente para combater as células tumorais.



Apesar de se mostrarem como uma opção de segunda linha de tratamento principalmente para os pacientes que não são mais elegíveis para os tratamentos convencionais as CAR-T ainda apresentam muitos desafios, destacam-se entre eles os altos custos das terapias, e seu impacto no sistema de saúde, a necessidade de formação de profissionais multidisciplinares envolvidos desde o diagnóstico até a última ponta do tratamento. Mas devemos destacar muito se evoluiu até os dias de hoje, e a CAR-T trouxe uma esperança a muitos pacientes, lembrando que por trás de cada uma destas estatísticas oncológicas existe uma paciente com uma vida e o desejo de continuar vivendo.

REFERÊNCIAS:

AMERICAN CANCER SOCIETY. **CAR T-Cell Therapy**. Disponível em:

<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/car-t-cell-therapy.html> . Acesso em: 24 jun. 2024.

AMERICAN SOCIETY OF GENE & CELL THERAPY. Cell Therapy Basics. Disponível em:

<https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/cell-therapy-basics> . Acesso em: 5 dez. 2024.

ANVISA. **Anvisa aprova estudo clínico de tratamento para leucemia e linfoma usando células CAR-T**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/anvisa-aprova-estudo-clinico-de-tratamento-para-leucemia-e-linfoma-usando-celulas-car-t> . Acesso em: 24 jun. 2024.

ASGHAR, K. *et al.* **A systematic review and meta-analysis on utilizing anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy as a second-line treatment for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma**. *Frontiers in Oncology*, v. 14, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1407001> . Acesso em: 16 dez. 2024.

ATLAS EM HEMATOLOGIA. **Linfoma Difuso de Grandes Células B**. Disponível em:

<https://atlasemhematologia.com.br/linfomas/linfoma-difuso-de-grandes-celulas-b/>. Acesso em: 24 jun. 2024.

BELL, Matthew; GOTTSCHALK, Stephen. **Engineered cytokine signaling to improve CAR T cell effector function**. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 3 jun. 2021. Seção: Cancer Immunity and Immunotherapy. DOI: 10.3389/fimmu.2021.684642.

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.684642/full> . Acesso em: 16 jul. 2025.

BENMEBAREK, Mohamed-Reda; KARCHES, Clara Helke; CADILHA, Bruno Loureiro; LESCH, Stefanie; ENDRES, Stefan; KOBOLD, Sebastian. **Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 6, p. 1283, 14 mar. 2019. DOI: 10.3390/ijms20061283. PMID: 30875739. PMCID: PMC6470706. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6470706/> . Acesso em: 16 jul. 2025.

CAO, Li-Ya; ZHAO, Yue; CHEN, Yang; MA, Pan; XIE, Jiang-Chuan; PAN, Xin-Mei; ZHANG, Xin; CHEN, Yong-Chuan; WANG, Qian; XIE, Lin-Li. **CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights**. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 19 maio 2025. Seção: Cancer Immunity and



Immunotherapy. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1583116. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1583116/full> .
Acesso em: 16 jul. 2025.

Cell Signal. **CAR Signaling Networks Interactive Pathway**. Disponível em:
https://www.cellsignal.com/pathways/car-signaling-networks?srsId=AfmBOorbO4_r9spmhQhfQGk0LGy51aih_RFZN6Lvn2tEqGT0FQlav1p .
Acesso em: 16 jul. 2025.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Yescarta**. Disponível em:
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta> .
Acesso em: 5 dez. 2024.

HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO. **A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer**. Disponível em:
<https://www.hemocentro.fmrp.usp.br/noticias/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer> . Acesso em: 15 mar. 2024.

HERRIOT, Luciana Barreto; FONSECA, Natália Laso; GONZAGA, Yung Bruno de Mello. **Linfoma de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6: revisão da literatura**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência médica em Hematologia e Hemoterapia) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11473> . Acesso em: 16 dez. 2024.

HONIKEL, Mackenzie M.; OLEJNICZAK, Scott H. **Co-stimulatory receptor signaling in CAR-T cells**. *Biomolecules*, v. 12, n. 9, p. 1303, 15 set. 2022. Co-Stimulatory Receptor Signaling in CAR-T Cells DOI: 10.3390/biom12091303 . Acesso em: 16 jul. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Atlas Mortalidade - 1979 a 2023**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> . Acesso em: 15 mar. 2024.

JNCCN. **Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas**. Version 2.2012. Disponível em:
https://www.jnccn.org/view/journals/jnccn/10/suppl_1/article-pS1.xml . Acesso em: 15 mar. 2024.

JUNE, C. H.; SADELAIN, M. **The race for better CARs**. *Nature*, London, v. 614, n. 7949, p. 642–644, 2023. DOI: 10.1038/d41586-023-00222-1. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/d41586-023-00222-1> .

Khan, S. H., Choi, Y., Veena, M., Lee, J. K., & Shin, D. S. (2025). **Advances in CAR T cell therapy: antigen selection, modifications, and current trials for solid tumors**. *Frontiers in Immunology*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39835140/> . Acesso em: 16 jul. 2025.

KYMRIAH® (tisagenlecleucel). **CAR-T Mechanism of Action**. Disponível em:
<https://www.kymriah-hcp.com/acute-lymphoblastic-leukemia-children/mechanism-of-action> . Acesso em: 16 jul. 2025.

LANGHI JUNIOR, D. M.; MAIOLINO, A.; CHIATTONE, C. S.; SOUZA, C. A. de; COVAS, D. T.; COSTA, F. F. et al. **The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular seeks the implementation of, and access to, the CAR-T cell**



treatment in Brazil. Hematol, Transfus Cell Ther, v. 43, p. 1-2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.07.001> . Acesso em: 03 dez. 2024.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY. **Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy**. Clinical Trials. Disponível em: < <https://clinj.org/sites/clinj/files/documents/CAR-T-Cell-Therapy-FACT-Sheet-LLS-document.pdf> > . Acesso em: 16 jul. 2025.

LOCKE, F. L. et al. **Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma**. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 386, n. 7, p. 640–654, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133> . Acesso em: 5 dez. 2024.

MAUDE, S. L. et al. **Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia**. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 378, n. 5, p. 439–448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709866> . Acesso em: 5 dez. 2024.

MAZZI, Mariana; BONAMINO, Martín. **Uso de células CAR-T: uma revolução em gestação para além da aplicação oncológica**. Sociedade Brasileira de Imunologia, 25 mar. 2021. Disponível em: <https://sbi.org.br/sblogi/uso-de-celulas-car-t-uma-revolucao-em-gestacao-para-alem-da-aplicacao-oncologica/> . Acesso em: 15 mar. 2024.

MOON, Peter. **A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer**. São Paulo: Instituto Butantan, 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer> . Acesso em: 15 mar. 2024.

PEREIRA, J. et al. **Epidemiologia dos linfomas difusos de grandes células B recidivados ou refratários no Brasil: uma análise de dados de mundo real pela plataforma TriNetX**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 46, supl. 4, p. S254, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.426> . Acesso em: 5 dez. 2024.

SANTOMASSO, B. D. et al. **ASCO 2021: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy**. Journal of Clinical Oncology, Alexandria, v. 39, n. 35, p. 3978–3992, 2021. DOI: 10.1200/JCO.21.01204. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01204> . Acesso em: 6 dez. 2024.

SHAH, N. N.; FRY, T. J. **Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy**. Nature Reviews Clinical Oncology, London, v. 16, n. 6, p. 372–385, 2019. DOI: 10.1038/s41571-019-0184-6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0184-6> . Acesso em: 6 dez. 2024.

SMIRNOV, Sergei; MATEIKOVICH, Polina; SAMOCHERNYKH, Konstantin; SHLYAKHTO, Evgeny. **Recent advances on CAR-T signaling pave the way for prolonged persistence and new modalities in clinic**. Frontiers in Immunology, v. 15, 21 fev. 2024. Seção: Cancer Immunity and Immunotherapy. Frontiers | Recent advances on CAR-T signaling pave the way for prolonged persistence and new modalities in clinic DOI:<10.3389/fimmu.2024.1335424>. Acesso em: 16 jul. 2025.



STERNER, R. M.; STERNER, R. C. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, London, v. 11, n. 4, p. 69, 2021. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>. . Acesso em: 8 dez. 2024.

STONE, Marvin J. (2010) Samuel Wilks: **The “Grand Old Man” of British Medicine**. *Baylor University Medical Center Proceedings* 23:3, pages 263-265. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/08998280.2005.11928096?needAccess=true> . Acesso em: 04 dez. 2024.

SWERDLOW, S. H. *et al.* (Ed.). **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Revised 4th edition. v. 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017. ISBN 9789283244943. Acesso em: 8 dez. 2024.

VIDAL, Eduardo Loria.; BORIN, Carolina (arte). **Anvisa aprova estudo clínico de tratamento para leucemia e linfoma usando células CAR-T**. *Jornal USP*, São Paulo, 29 set. 2023. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/anvisa-aprova-estudo-clinico-de-tratamento-para-leucemia-e-linfoma-usando-celulas-car-t/> . Acesso em: 17 mar. 2024.

WESTIN, J. R. *et al.* **Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma**. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 389, n. 2, p. 148–157, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2300645. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300645>. Acesso em: 8 dez. 2024.

ZHANG, Yugu; QIN, Diyuan; SHOU, Arthur Churchill; LIU, Yanbin; WANG, Yongsheng; ZHOU, Lingyun. **Exploring CAR-T cell therapy side effects: mechanisms and management strategies**. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 19, p. 6124, 22 set. 2023. DOI: 10.3390/jcm12196124. em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/19/6124> . Acesso em: 16 jul. 2025.