

REVISÃO NARRATIVA A RESPEITO DO USO DE T-CART CELL EM MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO AO TRATAMENTO

NARRATIVE REVIEW ON THE USE OF CAR T-CELL THERAPY IN TREATMENT-REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

**Nathália Augusto de Miranda¹, Gabriel Matias Ferraz Santos¹, Ana Lídia Corrêa da
Silva Moreira².**

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya-Faculdade de Medicina de Itajubá

2. Docente do curso de Medicina da Afya-Faculdade de Medicina de Itajubá

E-mail: ana.lidia@afya.com.br

Eixo Temático: Eixo 3-Tecnologia e Inovação

RESUMO: Introdução: O mieloma múltiplo é um câncer hematológico caracterizado pela proliferação maligna de plasmócitos na medula óssea, apresentando altas taxas de refratariedade e recidiva às terapias convencionais. Nesse cenário, a imunoterapia com células T contendo receptores quiméricos de antígeno direcionadas ao antígeno de maturação de células B surge como alternativa promissora. **Objetivo:** Descrever o panorama atual do uso de células T contendo receptores quiméricos de antígeno em pacientes com mieloma múltiplo refratário, analisando seus benefícios terapêuticos e os potenciais efeitos adversos associados. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, cujas buscas foram conduzidas nas bases de dados MEDLINE e Biblioteca Eletrônica Científica Online para o período de 2020 a 2025, englobando ensaios clínicos e estudos observacionais. **Resultados:** A análise preliminar de trinta e três estudos selecionados evidenciou elevada eficácia antitumoral, com taxas de resposta global em torno de 85% e expressiva proporção de remissão completa. Todavia, foram observadas complicações relevantes, como toxicidades hematológicas, infecções, reações neurotóxicas e casos de recidiva tumoral, especialmente em subgrupos com doença extramedular ou características clínicas de alto risco. **Conclusão:** A imunoterapia com células T geneticamente modificadas representa um avanço expressivo no manejo do mieloma múltiplo refratário ao proporcionar respostas profundas, embora a heterogeneidade das populações, o risco de toxicidades e as taxas de recaída exijam maior investigação por meio de estudos prospectivos e identificação de biomarcadores preditivos. **Descritores:** Mieloma Múltiplo; Imunoterapia Adotiva; Receptores de Antígenos Quiméricos; Recidiva.

ABSTRACT: Introduction: Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by the proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, displaying high rates of refractoriness and relapse to conventional therapies. In this scenario, adoptive immunotherapy using chimeric antigen receptor T-cells targeted against B-cell maturation antigen emerges as a promising alternative. **Objective:** To describe the current landscape of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with refractory multiple myeloma, analyzing its clinical benefits and potential adverse effects. **Method:** This is a descriptive and qualitative narrative literature review, with searches conducted in the MEDLINE and Scientific Electronic Library Online databases for the period between 2020 and 2025, encompassing clinical trials and observational studies. **Results:** Preliminary analysis of thirty-three selected studies demonstrated high antitumor efficacy, with overall response rates near 85% and a significant proportion of complete remissions. However, relevant complications were observed, including hematologic toxicities, infections, neurotoxic events, and tumor relapses, particularly in subgroups presenting with extramedullary disease or high-risk clinical features. **Conclusion:** Genetically engineered T-cell immunotherapy represents a substantial advancement in managing refractory multiple myeloma by achieving deep clinical responses, although population heterogeneity, toxicity risks, and relapse rates warrant further investigation through prospective studies and the identification of predictive biomarkers. **Keywords:** Multiple Myeloma; Adoptive Immunotherapy; Receptors, Chimeric Antigen; Recurrence.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer hematológico caracterizado pela proliferação descontrolada de plasmócitos malignos na medula óssea, responsáveis pela produção excessiva de paraproteínas monoclonais. Essas células comprometem a hematopoiese, levando a complicações como anemia, lesões ósseas, imunossupressão e insuficiência renal. O diagnóstico é baseado em exames como eletroforese de proteínas, biópsia de medula óssea e avaliação de cadeias leves livres^{1,2}.

Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, como imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inibidores de proteassoma (bortezomibe) e anticorpos monoclonais (daratumumabe), cerca de 20-30% dos pacientes desenvolvem doença refratária a múltiplas linhas de tratamento. Essa resistência está associada à plasticidade das células tumorais, que adquirem mecanismos de evasão imunológica e resistência multidroga³.

A terapia com células T modificadas com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) surge como uma estratégia revolucionária. As CAR-T são linfócitos geneticamente reprogramados para expressar um receptor sintético que combina um domínio extracelular de reconhecimento antigênico, por exemplo BCMA (B-cell maturation antigen-targeted therapy), altamente expresso em plasmócitos malignos a domínios intracelulares de ativação celular. Após coleta e transdução com vetores lentivirais, as células são expandidas e reinfundidas no paciente, onde reconhecem e eliminam células tumorais de forma específica^{4,5}.

Estudos clínicos demonstram respostas impressionantes: taxas de remissão completa de 70-90% em pacientes refratários, com sobrevida global prolongada⁶. No Brasil, terapias como o ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) já foram aprovadas pela Anvisa, reforçando seu potencial.

Apesar de resultados promissores a terapia CAR-T enfrenta obstáculos como o custo e acesso devido a sua complexidade de produção limitando sua disponibilidade em larga escala, além de eficácia e segurança devido a toxicidades graves como a síndrome de liberação de citocinas e desafios sequenciais relacionadas a terapia direcionada ao BCMA.

O presente trabalho tem como objetivo oferecer uma revisão narrativa que descreva o panorama de pacientes com mieloma múltiplo refratário ao tratamento que recebem terapias com CART-T e os benefícios extraídos, bem como os potenciais efeitos adversos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, que tem por objetivo sintetizar e discutir criticamente o conhecimento atual disponível sobre o uso de terapia CAR-T no tratamento de mieloma múltiplo refratário ao tratamento, sem a pretensão de esgotar exaustivamente todas as publicações existentes, tampouco sugerir um protocolo de busca sistematizado e reproduzível.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo no período de 2020 a 2025, utilizando os descritores ("Immunotherapy, Adoptive"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma/therapy"[Mesh] AND "Refractory multiple myeloma [Mesh]", combinados pelos operadores booleanos AND/OR na base de dados para mieloma múltiplo refratário ao tratamento e terapia CAR-T.

Dentre os critérios de exclusão estão artigos duplicados, artigos de revisão e metanálises, artigos que incluam análises sobre outras doenças ou outros tratamentos. E os critérios de inclusão: estudos de caso ou relatos de caso restritos ao mieloma múltiplo refratário e seu tratamento com CAR-T cell. A leitura de títulos e resumos foi realizada por 2 autores, que selecionaram os textos considerados mais relevantes para leitura na íntegra, com base nos critérios de inclusão e exclusão e relevância científica para essa revisão narrativa, leitura do título e abstract.

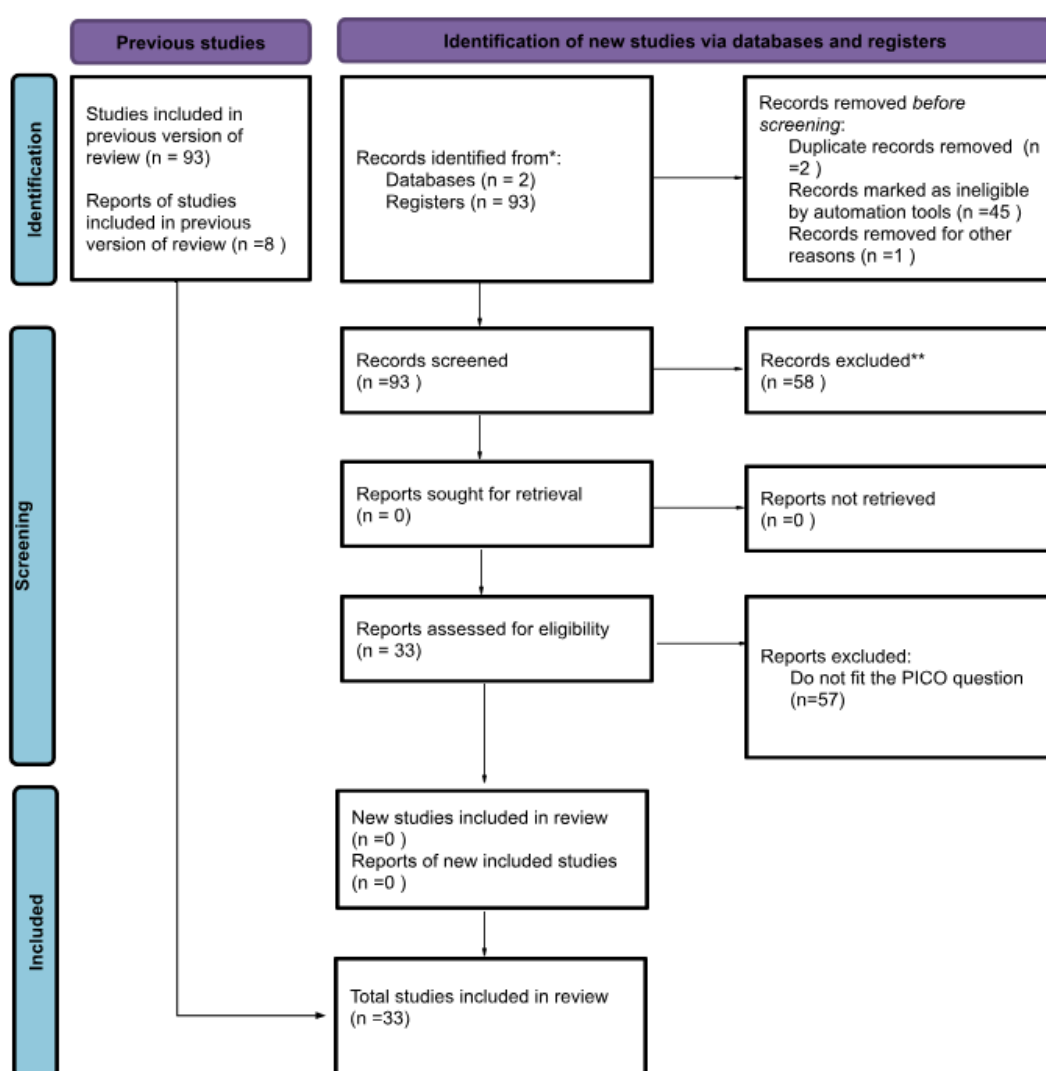
RESULTADOS

Após revisão dos estudos selecionados foram identificados estudos publicados entre 2020 e 2025 que avaliaram a utilização de células CAR-T direcionadas ao antígeno de maturação de células B (BCMA) em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Os estudos incluídos apresentaram diferentes desenhos metodológicos, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais, com populações compostas predominantemente por pacientes submetidos a múltiplas linhas terapêuticas prévias. A estratégia de seleção dos estudos está apresentada na Figura 1, por meio do fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). A análise realizada até o momento evidenciou 33 artigos que foram analisados parcialmente e possui caráter preliminar, uma vez que a avaliação completa dos estudos identificados ainda exige uma análise estatística mais aprofundada.

Os estudos analisados demonstraram, de maneira geral, resultados favoráveis quanto à responsividade global a terapia CAR-T com uma taxa de resposta de 85%, sendo que 45% classificaram-se como respondedores completos⁷. De forma semelhante, 128 pacientes

receberam infusão de células CAR-T e 94 obtiveram resposta ao tratamento. No entanto, 117 pacientes do grupo testado obtiveram respostas neurotóxicas e apenas 26% dos pacientes tratados receberam diagnósticos de mieloma múltiplo negativo⁸. De forma complementar, 30 pacientes acompanhados durante 18 meses receberam uma dose de reforço. Embora tenha sido observada uma elevada taxa de resposta, também foram registrados casos de recidiva, demonstrando que a estratégia não eliminou completamente o risco de progressão da doença. Além disso, o tratamento esteve associado principalmente a toxicidades hematológicas, com ocorrência de citopenias prolongadas e maior frequência de infecções⁹.

Figura 1: Estratégia de seleção dos artigos e o número de artigos selecionados cada etapa.



Fonte. Elaborado pelo autor.

Entre a abundância de terapias CAR-T direcionadas ao antígeno BCMA como exemplo a Idecabtagene e a CD-38, o FCARH143 demonstrou elevada atividade antitumoral em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (RRMM), mesmo em uma população caracterizada por múltiplos fatores de alto risco¹⁰. Nesse contexto, evidências provenientes de outras terapias CAR-T direcionadas ao BCMA também permitem avaliar os fatores associados à profundidade e à durabilidade da resposta terapêutica. Outro estudo avaliou a eficácia da terapia CART-T eque-cel em relação a outras terapias CAR-T em pacientes com doença extramedular e possibilidade de recidiva, observando maior risco e pior prognóstico, na análise de pacientes tratados não esteve significativamente associada à duração da negatividade para doença residual mínima (MRD)¹¹.

Apesar da diferença entre efeitos adversos observada entre os estudos analisados até o momento, uma análise mais aprofundada de dados estatísticos é necessária e não demonstra evidência suficiente para afirmar que um determinado construto CAR-T apresente perfil de segurança significativamente superior aos demais. Além disso, apesar dos resultados favoráveis, permanecem importantes lacunas na literatura. A principal delas está relacionada à heterogeneidade das populações estudadas e à escassez de dados específicos sobre pacientes com doença extramedular. Essas inconsistências podem decorrer das diferenças metodológicas devido à diversidade populacional estudada. Por fim, a identificação de biomarcadores capazes de prever resposta duradoura permanece necessária, a fim de auxiliar na estratificação prognóstica de pacientes e compreender a persistência das células CAR-T e o motivo de recaída após infusão de células.

CONCLUSÃO

Em conclusão esta revisão contribui para o conhecimento científico ao sintetizar evidências sobre a eficácia, a durabilidade da resposta, os fatores prognósticos e a segurança de diferentes estratégias CAR-T direcionadas ao BCMA, futuras pesquisas devem priorizar estudos prospectivos e comparativos, maior inclusão de pacientes com doença extramedular, padronização das definições e dos desfechos, identificação de biomarcadores preditivos. Como a análise estatística ainda não foi concluída, essas conclusões devem ser interpretadas como preliminares, sujeitas a refinamento após a síntese completa dos dados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1]Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2024;99(9):1802–1824. <https://doi.org/10.1002/ajh.27422>.

- [2]Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [3]Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021;22(3):e105–e118. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30756-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30756-3)
- [4]Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(2):71–84. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00554-5>
- [5]Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Oncol* 2021;22(1):47–58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30525-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30525-8)
- [6]Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4):625–638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
- [7]Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705–716. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
- [8] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726–1737. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817226>
- [9]Brown SD, Blank RD. Multiple myeloma and the immune microenvironment. *J Hematol Oncol* 2021;14:75. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>
- [10]Tuazon SA, Portuguese AJ, Pont MJ, et al. A phase 1 trial of fully human BCMA CAR-T therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with 5-year follow-up. *Blood* 2025;146(5):535–545. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027681>
- [11]An N, Li J, Luo P, et al. Key predictors of long-term outcomes in BCMA-targeted CAR-T therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *J Transl Med* 2025;23:552. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06543-x>.