

INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS EM TERAPIAS CELULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O USO DE IMUNOTERAPIAS CAR-T E CAR-NK NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS

XAVIER, Gabriela Caldeira (Centro Universitário de Belo Horizonte – [\[gabrielacxavier18@gmail.com\]](mailto:gabrielacxavier18@gmail.com)); **SILVA, Ana Paula Moura** (Centro Universitário de Belo Horizonte); **CASTRO, Sofia Nunes** (Centro Universitário de Belo Horizonte); **SILVA, Maria Laura Sangi Moreira¹** (Centro Universitário de Belo Horizonte); **Prof.^a Mariana Araújo Pena Basto (Prof.)** (Centro Universitário de Belo Horizonte)

RESUMO

As imunoterapias CAR-T e CAR-NK representam uma revolução no tratamento oncológico de neoplasias malignas refratárias, enfrentando, contudo, grandes desafios logísticos e de segurança. Esta revisão sistemática (PRISMA 2020) investigou e sintetizou as inovações tecnológicas mais recentes. O método envolveu busca às cegas e em duplas nas bases PubMed, LILACS, SciELO e BVS. Após triagem de 267 artigos, 20 foram apurados, filtrados por 5 anos, texto completo, estudos em humanos e nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Resultados identificaram designs avançados (STAR, *Sleeping Beauty*) para maior segurança (ausência de toxicidade Grau 3-5) e inovações logísticas (Fast CAR-T, alogênicas) que aprimoram a acessibilidade. A eficácia se expandiu para tumores sólidos (GD2-CAR em Gliomas Difusos) e contra o escape antigênico (duplo-alvo). A discussão confirmou a viabilidade em idosos e pacientes HBV-positivos, mas alertou sobre riscos de malignidades secundárias (LMA/MDS). Conclui-se que, apesar da maturação tecnológica, desafios de custo, longo prazo e disparidade nacional persistem.

Palavras-chave: Terapia Celular, Terapia com Células CAR-T, Terapia com Células CAR-NK

INTRODUÇÃO

O cenário da oncologia tem sido transformado pela emergência das terapias celulares baseadas em Receptores de Antígenos Quiméricos (CAR), que demonstraram eficácia revolucionária no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias. Contudo, o avanço dessa modalidade terapêutica é desafiado pela toxicidade inerente (CRS e ICANS), pelos custos elevados e pelo processo logístico complexo e demorado da manufatura autóloga. A dificuldade em expandir a aplicação para tumores sólidos e superar mecanismos de escape antigênico também se mantêm como barreiras. Diante deste panorama, a pesquisa tem se concentrado intensamente em inovações tecnológicas que visam otimizar o design do receptor, acelerar a logística de produção e refinar o manejo clínico e de segurança. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar e sintetizar criticamente as inovações tecnológicas e os resultados clínicos mais recentes em imunoterapias celulares (CAR-T e STAR), avaliando seu impacto na eficácia, segurança e viabilidade para o tratamento de neoplasias malignas.

MÉTODOS

O trabalho foi realizado por meio de uma **revisão sistemática** da literatura, utilizando o *framework* PRISMA 2020 como diretriz para a condução e reporte dos achados. A busca bibliográfica foi efetuada em bases de dados científicas de alto impacto (ex: PubMed, Scopus, Web of Science), utilizando termos controlados e booleanos abrangentes como "CAR-T next generation", "STAR T-Cell", "CAR-NK", "solid tumor" e "toxicity management". **Os critérios de inclusão focaram em artigos publicados nos últimos 5 anos, texto completo gratuito e texto na íntegra.** Para design de pesquisa, temos: Ensaio Clínico Adaptativo, Relatos de Caso, Estudo Clínico e Ensaio Clínico (incluindo Protocolo de Ensaio Clínico e as classificações por fase: Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV). Outros designs específicos são: Ensaio Clínico Controlado, Ensaio de Equivalência, Estudo de Avaliação, Estudo Multicêntrico, Ensaio Clínico Pragmático, Ensaio Clínico Controlado e Aleatorizado, Estudo com Gêmeos e Estudo de Validação. que abordassem ensaios clínicos (Fases I/II/III), e estudos de coorte de longo prazo que detalhassem inovações no design, logística, ou segurança de terapias celulares contra o câncer. Foram selecionados **20 artigos** completos após triagem por título e

resumo e avaliação de elegibilidade. A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes e focou em: design do receptor, tempo de manufatura, resultados de segurança (CRS/ICANS), e estratégias de manejo de falha. Os resultados foram agrupados em três categorias de inovação: Otimização do Design e Manufatura, Expansão Clínica e Superação de Desafios, e Segurança e Manejo da Toxicidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos 20 artigos revelou que as inovações tecnológicas foram cruciais para a superação das limitações iniciais. No eixo de **Otimização do Design e Logística**, a tecnologia **STAR (*Synthetic TCR and Antigen Receptor*)** demonstrou alta eficácia na eliminação de células de LLA-B, sinalizando um potencial de **segurança aprimorado**. Corroborando esta tendência, a engenharia de CAR-T utilizando o transposon **"Bela Adormecida" (*Sleeping Beauty*)** alcançou atividade antileucêmica em LLA-B R/R **sem a ocorrência de toxicidades graves (Graus 3–5)** relacionadas a CRS e ICANS. Essa melhoria de segurança é vital para a aplicabilidade clínica em larga escala. Em termos de logística, o tempo de espera pelo tratamento foi drasticamente reduzido com o **FasT CAR-T**, que permite a produção de células em apenas **um dia (*next-day manufacture*)**, e a produção **no local de atendimento (*Point-of-Care*)**, encurtando o tempo "veia a veia" para uma média de 9 dias em Linfoma Folicular R/R. Além disso, as terapias **alotênicas (*off-the-shelf*)**, como o **UCART19** e o **CAR EBV-VST**, confirmaram a segurança e a capacidade de induzir remissão completa, atacando o desafio da dependência do material autólogo.

Na **Expansão Clínica**, a eficácia foi expandida para cenários complexos. Para combater o escape antigênico, a **coadministração de células CAR-T duplas (*anti-CD19 e anti-CD22*)** em LLA-B infantil resultou em uma taxa de Remissão Completa de **95,7%**. Para reverter a imunossupressão do microambiente tumoral (TME), a combinação de CAR-T direcionado a **CD30** com o bloqueio de *checkpoint* **anti-PD-1** demonstrou **maior eficácia** em Linfoma de Hodgkin (LH) R/R. A expansão para tumores sólidos teve um marco com a terapia de células T **GD2-CAR** em **Gliomas Difusos da Linha Média (DMG)** com mutação H3K27M,

onde a administração **intracerebroventricular (i.c.v.)** estabeleceu o potencial antitumoral da abordagem.

Quanto à **Segurança e Manejo Clínico**, a terapia CAR-T foi confirmada como segura e eficaz em pacientes com DLBCL **acima de 70 anos** e em pacientes com **Vírus da Hepatite B (HBV)** crônica ou resolvida, desde que se utilize a profilaxia antiviral apropriada. No manejo da toxicidade hematológica, o uso de **reforço de células-tronco CD34+ (stem cell boost)** demonstrou ser uma estratégia eficaz para reverter **citopenias persistentes** após a terapia CAR-T anti-BCMA. Para pacientes com falha terapêutica, o **Transplante Alogênico de Células-Tronco (allo-HCT)** foi a opção identificada como mais eficaz para sobrevida duradoura. Contudo, o acompanhamento de longo prazo do Cilta-cel ressaltou a rara, mas séria, preocupação com o desenvolvimento de **novas malignidades (como LMA/MDS)**, reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso. A discussão desses resultados confirma que, embora a tecnologia esteja em franca ascensão e superação de barreiras, os desafios logísticos e a necessidade de protocolos de segurança de longo prazo persistem.

CONCLUSÕES

A conclusão desta revisão sistemática ratifica que as terapias celulares de próxima geração, representadas pelas inovações em design (STAR, *Sleeping Beauty*) e logística (FasT CAR-T, alogênico), estão em um processo de maturação clínica que visa maior segurança e acessibilidade. O tratamento se expandiu com sucesso para o manejo de escape antigênico (duplo-alvo) e demonstrou viabilidade em populações de alto risco. No entanto, os resultados finais apontam para a persistência de desafios críticos relacionados ao custo, à gestão da toxicidade a longo prazo (especialmente o risco de malignidades secundárias) e à evidente disparidade na pesquisa e acesso entre centros internacionais e a realidade nacional. A continuidade da pesquisa e o incentivo à produção local são imperativos para traduzir estas inovações em benefícios equitativos para os pacientes.

REFERÊNCIAS

RAMOS, Carlos A. et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 32, p. 3794-3804, 2020. WANG, Tianyi et al. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 9, p. 1670-1683, 2023. MAJZNER, Robbie G. et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. **Nature**, v. 602, n. 7897, p. 503-509, 2022. MAGNANI, Chiara F. et al. Sleeping Beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 7, p. 3671-3685, 2020. YANG, Junfang et al. Next-day manufacture of a novel anti-CD19 CAR-T therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human clinical study. **Blood Cancer Journal**, v. 12, n. 104, p. 1-9, 2022.