



## Os efeitos neurotóxicos decorrente do tratamento com células CAR-T nos cânceres hematológicos

The neurotoxic effects resulting from treatment with CAR-T cells in hematologic cancers

Efectos neurotoxicos resultantes del tratamiento con células  
CAR-T en cánceres hematologicos

Renata de Andrada Santana<sup>1</sup>, Cassiane Ferreira Pitombeira<sup>1</sup>, Alessandra Alvarenga de Lima<sup>1</sup>, Ana Luiza Monteiro de Souza<sup>1</sup>, Tainah de Souza Santana<sup>1</sup>, João Pedro de Resende Côrtes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Definir o quadro clínico dos eventos neurológicos associados ao uso de células CAR-T e quais abordagens são eficazes para controle, afim de que seja assegurada uma maior segurança e de disseminar sua utilização como protótipo para os tratamentos futuros de tumores sólidos e cerebrais. **Métodos:** Este artigo foi uma revisão integrativa de ensaio clínico controlado, cujos dados foram coletados nas bases de dados virtuais: Medline e PubMed, no período de abril à maio de 2024. **Resultados:** Dos 35 artigos selecionados, apenas 3 não relataram a presença de efeitos neurológicos mediante o uso de terapia com células CAR-T. Ademais, a maioria dos pacientes submetidos tiveram remissão completa, enfatizando a eficácia terapêutica diante dos cânceres hematológicos graves e refratários. **Considerações finais:** A literatura fornece uma conclusão divergente, sem afirmar se administração de doses menores ou à atividade geral do produto CAR-T pode variar o nível de toxicidade. No entanto, não restam dúvidas de que o acometimento do sensorio e déficit focal foram evidenciados em muitos casos após infusão de células T modificadas, sendo a maioria tratável apenas com sintomáticos.

**Palavras-chave:** CAR-T, Leucemia, Linfoma, Neurotoxicidade.

### ABSTRACT

**Objective:** To define the clinical picture of neurological events associated with CAR-T cell therapy and which approaches are effective for control, in order to ensure greater safety and to disseminate its use as a prototype for future treatments of solid and brain tumors. **Methods:** This article was an integrative review of controlled clinical trials, whose data were collected in the virtual databases: Medline and PubMed, in the period from April to May 2024. **Results:** Of the 35 articles selected, only 3 did not report the presence of neurological effects with the use of CAR-T cell therapy. Furthermore, most patients who underwent the therapy had complete remission, emphasizing the therapeutic efficacy against severe and refractory hematological cancers. **Final considerations:** The literature provides a divergent conclusion, without stating whether administration of

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

smaller doses or the overall activity of the CAR-T product can vary the level of toxicity. However, there is no doubt that impairment of consciousness and focal deficit were evident in many cases after infusion of modified T cells, with most being treatable only with symptomatic treatment.

**Keywords:** CAR-T, Leukemia, Lymphoma, Neurotoxicity.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Definir el cuadro clínico de los eventos neurológicos asociados al uso de células CAR-T y determinar qué abordajes son eficaces para controlarlos, con el fin de garantizar una mayor seguridad y promover su uso como prototipo para futuros tratamientos de tumores sólidos y cerebrales. **Métodos:** Este artículo es una revisión integradora de un ensayo clínico controlado cuyos datos se recopilaron de las bases de datos virtuales Medline y PubMed de abril a mayo de 2024. **Resultados:** De los 35 artículos seleccionados, solo 3 no informaron de la presencia de efectos neurológicos por el uso de la terapia celular CAR-T. Además, la mayoría de los pacientes sometidos a terapia presentaron remisión completa, lo que pone de relieve la eficacia terapéutica en el caso de cánceres hematológicos graves y refractarios. **Consideraciones finales:** La literatura ofrece conclusiones divergentes, sin precisar si la administración de dosis más bajas o la actividad general del producto CAR-T pueden variar el nivel de toxicidad. Sin embargo, no cabe duda de que se han observado alteraciones sensoriales y déficits focales en muchos casos tras la infusión de células T modificadas, la mayoría de los cuales solo pueden tratarse sintomáticamente.

**Palabras clave:** CAR-T, Leucemia, Linfoma, Neurotoxicidad.

---

## INTRODUÇÃO

O termo tumor líquido se refere às neoplasias hematológicas, que são popularmente conhecidas por “leucemia”, “mieloma múltiplo” e “linfomas”. Essas patologias se referem a uma hiperproliferação clonal de células de linhagem mieloide e linfóide produzidas na medula óssea, que podem manifestar anemias, infecções ou hemorragias. O tratamento padrão ouro é baseado no uso de quimioterápicos e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, no entanto, em casos mais graves e recidivantes a terapia com células T modificadas por receptor de antígeno quimérico (CAR-T) tornou-se uma importante opção de manejo, principalmente na apresentação de ciltacel ou relma-cel, segundo Belin C, et al. (2020).

O impasse da questão é justamente o aumento da ocorrência de síndrome de liberação de citocinas associada a neurotoxicidade. Ainda de acordo com Belin C, et al. (2020), essa última é estabelecida como a presença de ao menos um sintoma neurológico que se manifesta logo após a infusão do tratamento, e é comumente relatada nos pacientes. Sendo reconhecida como uma entidade diferente, descrita sob o nome de ICANS (Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes).

Descritos por Ottaviano G, et al. (2022), os fatores de risco incluem comorbidades neurológicas pré-existentes, dose mais alta de infusão de células CAR-T/número máximo de expansão CAR-T, LDH elevado, trombocitopenia, ativação endotelial e maior carga de doenças e, inclusive, a ascensão da proteína C reativa (PCR) num período de 4 dias posteriores ao tratamento foi considerada um dos motivos para a ocorrência de neurotoxicidade de grau 3–4.

Constatado por Belin C, et al. (2020), a fisiopatologia não é bem esclarecida, mas suspeita-se de uma disfunção da barreira hematoencefálica no sistema nervoso, pois edema cerebral esteve presente em alguns pacientes. No entanto, a maioria segue a linha de dissociação neuroradiológica, uma vez que mesmo em quadros mais graves é possível ter exames de imagem normais. No entanto, lesões difusas em substância branca podem ser um indicativo. Dessa forma, a conduta médica é mais sintomática baseada nas manifestações invés de um tratamento específico para isso.

O diagnóstico sindrômico é realizado por existência de alterações cognitivas, que evoluem com gravidade em 36% dos casos, associados ou não a distúrbios de linguagem, e enfermidades motoras não piramidais graves, conforme relatos em Belin C, et al. (2020). Desse modo, cursam com quadros de convulsões, dores de cabeça, disestesias, meningismo, fraqueza focal transitória, afasia, sinais cognitivos (síndrome executiva, agrafia e lentidão cognitiva), estado confuso, apraxia, desorientação, inquietação, distúrbios de atenção, disartria, discalculia, alucinação, distúrbios de memória, síndrome de negligência, síndrome cerebelar, distúrbios motores não piramidais (mioclonia, tremor, discinesia) e distúrbios de consciência.

Embora, a maioria dos casos de ICANS sejam resolvidos com medidas de suporte, os graus 3-4 podem resultar em estado de mal epilético, déficits neurológicos duradouros, edema cerebral e morte, segundo Berdeja JG, et al. (2021). Dentre os medicamentos de escolha, destacam-se tocilizumabe e glicocorticóides combinados com anticonvulsivantes como diazepam, propofol ou valproato. O objetivo dessa revisão de literatura foi compilar as informações existentes a fim de estabelecer a relevância da relação entre eventos neurológicos e a terapia com células CAR-T, de modo que sejam estabelecidas quais intervenções podem ser feitas para controlar os casos e assegurar uma melhor resposta terapêutica.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Esse estudo consiste em uma análise de caráter qualitativo retrospectivo. Os dados foram coletados nas bases de dados virtuais: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e National Library of Medicine (PubMed), no período de abril a maio de 2024.

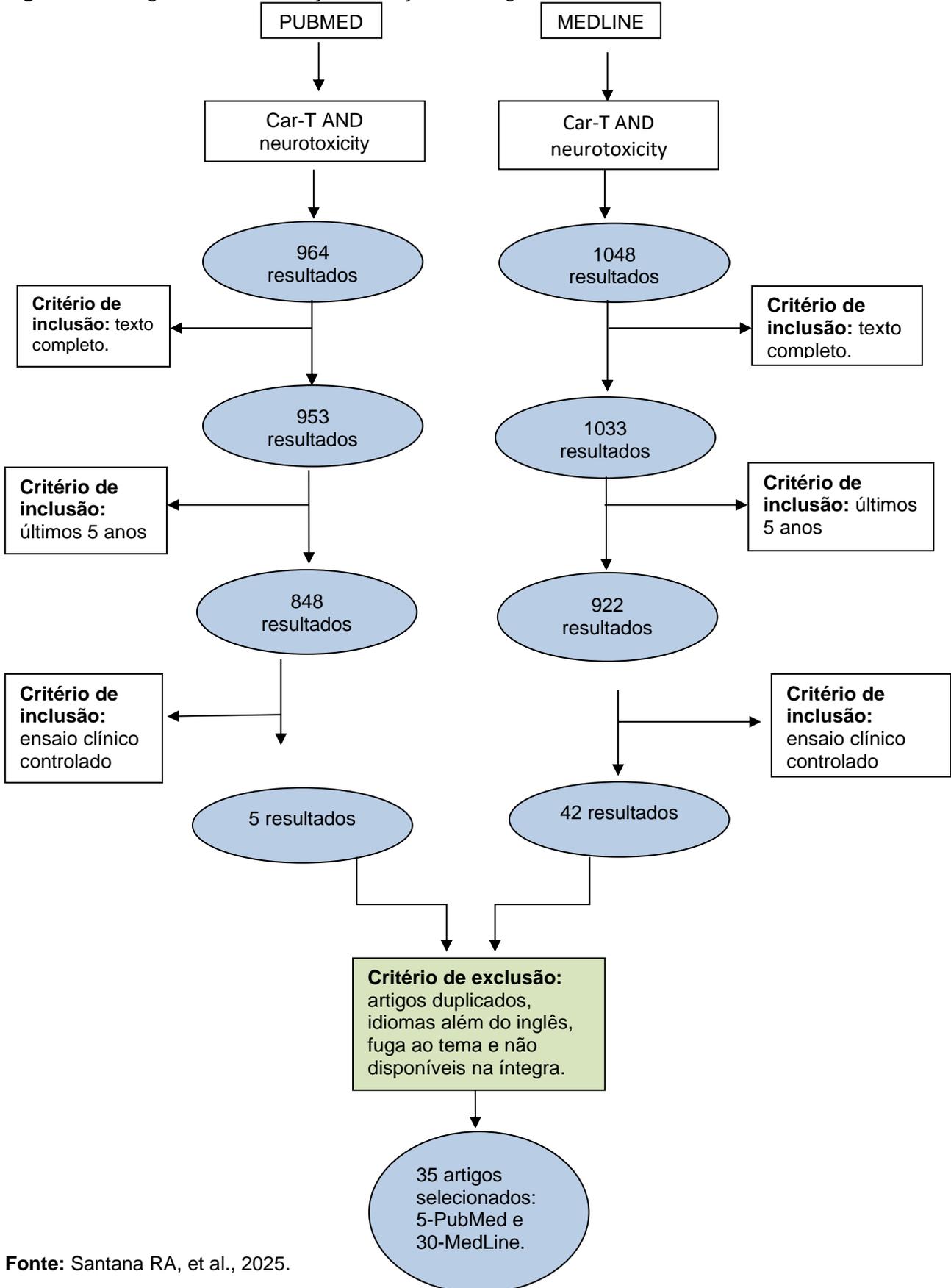
A estratégia de pesquisa utilizada para busca dos artigos foi feita através dos termos: “Car-T” e “neurotoxicity”, encontrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCs), sob a utilização do operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi construída baseada nos seguintes passos: definição do assunto; identificação dos parâmetros de seleção; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; apuração dos resultados nas bases de dados mediante a ordem cronológica mais recente de cada base de dados; análise das informações e estudos encontrados, finalizando com a exposição dos resultados.

Foram incluídos no estudo: artigos publicados nos últimos 5 anos (2019- 2024); com texto completo e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado. Os artigos sem associação ao tema do estudo e com conteúdo ineficiente foram excluídos, os quais não correlacionavam a aplicação de células CAR-T com tumores hematológicos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da associação de todos os descritores nas bases pesquisadas, resultaram 2012 artigos. Foram encontrados 964 artigos na base de dados PubMed, 1048 artigos no Medline. Após a aplicação dos critérios de inclusão citados acima, foram analisados 5 artigos na base de dados PubMed e 42 artigos no Medline. Desse total, foram eliminados os que estavam duplicados entre as plataformas PubMed e Medline, fuga ao tema, indisponíveis na íntegra e em outros idiomas além do inglês, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases PubMed e Medline.



Fonte: Santana RA, et al., 2025.

Após os critérios de exclusão, foram escolhidos 35 artigos, 5 do PubMed e 30 do Medline. Sendo assim, para melhor compreensão dos resultados obtidos, foi elaborada o **Quadro 1** contendo autor, ano de publicação e as principais conclusões referentes a cada artigo.

**Quadro 1** - Caracterização dos artigos conforme nome do autor, ano de publicação e principais conclusões.

Autor/ano	Principais conclusões
San-Miguel J, et al.(2023)	Neste estudo, neurotoxicidade relacionada ao CAR-T apresentaram taxas mais baixas no CARTITUDE-4 do que no CARTITUDE-1, o que sugere que o cilta-cel pode ter um melhor perfil de efeitos colaterais quando usado no início do tratamento.
Ying Z, et al. (2023)	Dois pacientes (3,4%) apresentaram neurotoxicidade de grau $\geq 3$ , a partir de células T receptoras de antígeno quimérico direcionado a CD19, em pacientes com forte pré- linfoma de grandes células B recidivante/refratário tratado.
Rodriguez-Otero P, et al. (2023)	Efeitos neurotóxicos foram identificados e ocorreram em 15% dos pacientes, com 3% tendo um evento de grau 3 ou mais alto, devido a terapia com Ide-cel em pacientes com mieloma múltiplo recidivante e refratário.
Ying Z, et al. (2021)	O uso do relma-cel, ocasionou neurotoxicidade 8,5 dias após a infusão, com uma duração mediana de 12,5 dias. Foram geralmente controláveis e todos os casos foram resolvidos, exceto um paciente que morreu no dia 8 devido a sepse, sem relação com a terapia de células CAR-T.
Benjamin R, et al. (2020)	O estudo realizou uma análise entre adultos e crianças com leucemia agressiva que receberam doses de UCART19. 67% dos pacientes tiveram uma resposta completa ou resposta com recuperação hematológica incompleta 28 dias após a infusão. Oito pacientes(38%) apresentaram neurotoxicidade.
Lei W, et al. (2024)	Nesse artigo foi usado células CAR-T 7 x 19, a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS) foi observada em 4 dos 39 pacientes, que foi grau 3 em um paciente e grau 4 no restante. O início e a duração do ICANS varia de 4 a 7 dias. No geral, o manejo foi feito com glicocorticóides.
Lee L, et al. (2023)	O APRIL CAR(um ligante proliferante + receptor de antígeno quimérico de terceira geração) foi bem tolerado, com baixa incidência de SRC e nenhum caso relatado de ICANS.
Scordo M, et al.(2023)	Os achados sugerem que a exposição variável à fludarabina também influencia os resultados para pacientes adultos com leucemia agressiva após terapia com células CAR-T CD19, podendo apresentar um risco maior de ICANS devido à dose do antineoplásico.
Frigault M,et al.(2023)	Os resultados do artigo sugerem que a administração de fracionada da dose de células CAR-T durante 2 a 3 dias, em vez de infusão de dose única, pode suavizar a neurotoxicidade da terapia com células CAR-T, especialmente em pacientes com alta carga tumoral.
Wudhikarn K., et al. (2023)	Pacientes sem linfoma detectável no momento da terapia com células CAR-T CD19 tiveram resultados excelentes e menos episódios de ICANS.
Lopedote P, et al. (2023)	O mosunetuzumab, com a sua facilidade de administração e a sua toxicidade controlável, tem potencial para ser uma alternativa ao tratamento com células CAR-T.
Accorsi Buttini E, et al. (2023)	A terapia com células CAR-T é frequentemente complicada pela síndrome de liberação de citocinas (STC) e pela síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas (ICANS). Porém o foco desse artigo é surgimento das citopenias.
Ottaviano G, et al. (2022)	Dois pacientes necessitaram de intervenção biológica para síndrome de liberação de citocinas grau II, um paciente desenvolveu neurotoxicidade transitória de grau IV, mediante a terapia projetada por modificação genética: CRISPR.
Schroeder BA, et al.	Resume o status e a utilização da terapia com células CAR-T com base nos ensaios clínicos mais recentes em pacientes com leucemia e linfoma, destacando as limitações nas

Autor/ano	Principais conclusões
(2022)	estratégias atuais, discutir os esforços na mitigação da toxicidade e delinear direções futuras para investigação.
Sol Z, et al. (2022)	A terapia de ponte(BT) parece estar associada a resultados comparativamente ruins de eficácia e segurança após a infusão de CAR-T. No entanto, devido à considerável heterogeneidade, não podem ser tiradas conclusões definitivas sobre o verdadeiro impacto da BT na CAR-T até que sejam realizados mais estudos aleatorizados.
Shi X, et al. (2022)	Uso de células CAR-T anti-CD19 e anti-BCMA, seguida de manutenção com lenalidomida após ASCT, em 10 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo de alto risco, não resultou nenhuma neurotoxicidade após a infusão.
Wong S, et al. (2022)	Sete crianças foram submetidas à imunoterapia. Um desenvolveu síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunológicas de grau 3 com leucoencefalopatia prévia.
Rom R, et al. (2022)	Os resultados da terapia com células CAR-T são comparáveis entre pacientes idosos e mais jovens, indicando que a idade por si só não deve impedir a administração de células CAR-T. Uma terapia de reabilitação mais longa é essencial para melhorar as deficiências e os sintomas de longo prazo, sem aumento na incidência de neurotoxicidade.
Roddie C, et al. (2021)	Os ensaios CAR-T CD19 em adultos demonstraram toxicidade significativa. Atualmente não existe CAR-T CD19 licenciado para adultos com leucemia linfóide aguda. O estudo apresenta experiência com um novo CAR CD19, de baixa taxa pode ser uma terapia de resgate autônoma em adultos com toxicidade aceitável. ICANS foi observada em 4 de 20 pacientes.
Berdeja JG, et al. (2021)	Avalia a segurança e a atividade clínica do ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário com mau prognóstico. A neurotoxicidade das células CAR-T ocorreu em 20 (21%) pacientes.
Foster MC, et al. (2021)	Retrata o uso de um interruptor de segurança para anular a neurotoxicidade associada às células CAR-T CD19. ICANS graves e refratários a esteróides que ocorrem após células CAR-T específicas para CD19 podem ser mitigados usando rimiducid.
Weinstein B, et al. (2021)	O objetivo deste estudo é comparar indiretamente a eficácia e segurança dos produtos experimentais de células CAR-T atualmente disponíveis com Yescarta, a primeira terapia com células CAR-T aprovada pela FDA, para fornecer orientação sobre os esforços contínuos para avançar a terapia.
Ortíz-Maldonado V, et al. (2021)	Relata a administração de células ARI-0001 em pacientes adultos e pediátricos com malignidades CD19 + recidivantes/refratárias. A síndrome de neurotoxicidade associada às células efectoras imunológicas (ICANS) de grau $\geq 3$ foi observada apenas em 1 (2,6%) paciente com LLA.
Zhou X, et al. (2020)	Um paciente de 21 apresentou neurotoxicidade de grau 3, atribuída à infusão de células T 4SCAR19.
Belin C, et al. (2020)	Descreve neurotoxicidade em uma série de pacientes tratados com terapia com células CAR-T.
Wang M, et al. (2020)	Paciente de 65 anos no ZUMA-2 que desenvolveu edema cerebral após terapia com células CAR-T e teve recuperação completa após intervenção clínica com ATG. Este perfil clínico destaca uma relevância potencial do ATG no tratamento da neurotoxicidade grave relacionada às células CAR-T.
Shah NN, et al. (2020)	O uso de células CAR-T bioespecíficas anti-CD20, anti-CD19 (LV20.19) para malignidades de células B refratárias e recidivantes, gerou neurotoxicidade de grau 3–4, acometendo três (14%) pacientes.
Chitadze G, et al. (2020)	Blinatumomab é um acoplador de células T biespecífico com especificidades de ligação dupla, direcionando a citotoxicidade das células T para células-alvo que expressam CD19, como células precursoras de leucemia linfoblástica aguda de células B.

Autor/ano	Principais conclusões
Magnani CF, et al.(2020)	Avalia a segurança e a viabilidade da infusão de CARCIK-CD19 alogênico em pacientes com recidiva de LLA-B após o transplante de células tronco hematopoiéticas. Nenhum dos pacientes tratados desenvolveu síndrome de neurotoxicidade de células imunoefetoras (ICANS).
Kersten MJ, et al. (2020)	A neurotoxicidade, limita a sua aplicabilidade geral e nem todos os pacientes que se pretende tratar suporta. Ensaios clínicos randomizados de fase III foram feitos para testar a terapia com células CAR-T anti-CD19 em segunda linha e vários ensaios de fase II em prol de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade.
Faramand R, et al. (2020)	Identificou fatores que colocam os pacientes em alto risco de toxicidade grave ou morte em pacientes com linfoma de grandes células B tratados com um produto padrão de tratamento de células CAR-T alvo CD19 (axicabtagene ciloleucel). Obteve-se que estado pró-inflamatório e o microambiente tumoral influenciam.
Pacenta HL, et al. (2020)	Enquanto várias células CAR-T CD19 diferentes estão em desenvolvimento, tisagenlecleucel é a única célula CAR-T aprovada para pacientes pediátricos e os pacientes que se adaptaram, desenvolveram remissão duradoura.
Curran KJ, et al. (2020)	Os eventos adversos neurológicos incluíram confusão, desorientação, afasia, depressão do nível de consciência, encefalopatia e convulsões.
Ghorashian S, et al. (2019)	As células CAT CAR-T mostraram aumento da proliferação e citotoxicidade in vitro e aumentaram a atividade proliferativa e antitumoral in vivo em comparação com as células CAR-T FMC63. A toxicidade foi baixa, sem STC grave.
Yan ZX, et al. (2019)	Demonstrou eficácia clínica e influência do microambiente tumoral em um estudo de escalonamento de dose de células T receptoras de antígeno quimérico anti-CD19 em linfoma não-Hodgkin refratário de células B.

**Siglas:** FDA: Food and Drug Administration. LLA: Leucemia linfóide aguda. ATG: globulina antitímócito. STC: síndrome de liberação de citocinas. **Fonte:** Santana RA, et al., 2025.

Dos 35 artigos selecionados, apenas 3 não relataram a presença de efeitos neurológicos mediante o uso de terapia com células CAR-T. Portanto, a necessidade de acompanhamento e o entendimento dos sinais de alerta conduzem a uma melhor abordagem ao paciente. Vale ressaltar que 1 dos artigos demonstrou que uma administração do APRIL CAR (uma fusão entre ligante proliferante + receptor de antígeno quimérico de terceira geração CAR-T) que não apresentou nenhum caso de ICANS, sendo considerada essa associação promissora na redução dos efeitos adversos, de acordo com os dados fornecidos por Ying Z, et al. (2021).

Apesar de 32 artigos apresentarem que a maioria dos pacientes alcançou remissão completa após a infusão de células CAR-T, existe um percentual de enfermos que não obtiveram remissão à intervenção. Para Ottaviano G, et al. (2022), o desenvolvimento de abordagens modificadas que corrijam as falhas desse tipo de terapia – como a prevenção da perda de antígeno e a exaustão das células T – ao mesmo tempo em que melhoram a segurança, tornou-se relevante para assegurar o uso adequado de tal manejo. Além disso, sua utilização poderia ser o protótipo para os tratamentos futuros de tumores sólidos e cerebrais.

Salienta-se a existência de uma evidente relação entre a terapia com CAR-T e alterações a nível neurológico. Afinal, a maioria dos pacientes com mieloma múltiplo refratário à lenalidomida ao receberem ciltacel apresentaram desfecho primário de sobrevida livre de progressão através da descrição desenvolvida por Sán-Miguel J, et al. (2023), porém não foram isentos de manifestar como consequência ao tratamento: síndrome de liberação de citocinas imunológicas associada à síndrome de neurotoxicidade, sintomas motores e neurocognitivos, paralisia de nervos cranianos e neuropatia periférica relacionada ao CAR-T em alguns pacientes precipitados por febre. Sintomas semelhantes também foram descritos por Lei W, et al. (2024), dentre

os eventos adversos apresentados em 39 pacientes, a febre esteve presente na maioria. Além disso, observou-se edema, exaustão, parestesia, cefaleia, tontura, afasia, epilepsia, tremor, insônia, confusão mental, paralisia e também afasia. Dessa coorte, 4 indivíduos apresentaram ICANS.

Em contrapartida, o uso de relma-cel, em pacientes adultos com linfoma de grandes células B reincidente e refratário e que receberam quimioterapia de linfodepleção seguida de infusão de relma-cel, demonstrou segurança controlável. Desse modo, a variação dos antígenos alvos podem também implicar em maior toxicidade ou não. Os estudos também sugerem que terapia com Ide-cel prolonga significativamente a sobrevida livre de progressão e melhorou a resposta em comparação com regimes tradicionais utilizados em casos de mieloma múltiplo recidivante e refratário. A toxicidade do ide-cel manteve-se presente como em relatórios prévios (YING Z, et al., 2023; RODRIGUEZ-OTERO P, et al., 2023).

Os estudos de Roddie C, et al. (2021) que abordaram a resposta clínica decorrente da infusão de tisagenlecleucel na terapia de leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária comumente usada em crianças e no presente estudo em adultos, exibiram 12 pacientes que ao realizarem análise de LCR detectaram células CAR-T em todas as amostras e nos casos de ICANS tiveram uma concentração maior. Dentre os 4 enfermos acometidos com neurotoxicidade, 3 apresentaram grau 3 e os achados da ressonância evidenciaram lesões difusas na substância branca. Paralelo a isso, um dos receios dos médicos seria a administração desse tratamento em idosos que são imunossuprimidos fisiologicamente. Para Ram R, et al. (2022) ao avaliar a repercussão em indivíduos longevos, a proporção de toxicidade manteve-se semelhante aos achados nos grupos mais jovens e a história prévia de demência ou acidente vascular periférico também não desencadeou mais intercorrências, de modo que a segurança maior pode estar associada ao uso predominantemente de tisagenlecleucel.

No entanto, para Schroeder BA, et al. (2022), os principais fatores indicativos para ocorrência de ICANS incluem: comorbidades neurológicas prévias, maiores doses e pico de expansão de células CAR-T, marcadores de doenças como LDH elevado, trombocitopenia e ativação endotelial antes da terapia e maior carga tumoral de doença. Tal fato evidenciou a importância da anamnese, exames físicos e complementares que garantem uma monitorização mais abrangente do paciente e previnem o surgimento de episódios de toxicidade mais graves.

Dentre os artigos, Lei W, et al. (2024) observou os eventos adversos, supervisionando desde a quimioterapia até um mês após a infusão de CAR-T e relatou citopenias prolongadas ou tardias, hipogamaglobulinemia, infecção e malignidades secundárias. ICANS foi definido através do sistema de classificação da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular Consenso (ASTCT). As células CAR-T no sangue, ao serem inspecionadas por citometria de fluxo e submetidas à análise de PCR a fim de numerar células marcadas com o gene CAR, demonstraram que a neurotoxicidade se desenvolveu em 10,3% dos pacientes, principalmente grau 3 ou 4. No entanto, foi completamente resolvida após tratamento de suporte com tocilizumabe ou dexametasona.

Sendo assim, a neurotoxicidade precisa de medidas profiláticas, pois se trata de um fator de risco para o desenvolvimento de infecções e mortalidade em pacientes tratados com células CAR-T, além de ser um dos principais eventos adversos graves que resultam em internação duradoura. Embora a conduta médica seja o uso de dexametasona e tocilizumabe, pacientes com alta carga tumoral e terapias com células CAR-T que requerem doses mais altas (> 150 milhões) podem correr maior risco de toxicidade e até óbito, conforme informações obtidas por Lee L, et al. (2023). A administração de células CAR-T em doses reduzidas invés de dose plena foi estabelecida como uma tática plausível para a diminuição do pico de citocinas inflamatórias após o uso. Os autores observaram também que a gravidade desses eventos se relaciona com os níveis máximos de citocinas inflamatórias, como IL-6, em doentes tratados com células CAR-T. Dessa forma, foi comprovado que a ascensão de citocinas tem associação a carga tumoral e dose de células CAR-T. De modo que, em uma dose constante, a carga tumoral se correlaciona com a gravidade da neurotoxicidade e, em pacientes com alta carga tumoral, a redução da dose seria cabível para amenizar os efeitos neurológicos indesejáveis.

Inclusive, modificações como: APRIL CAR, que é um ligante proliferante e foi criado para produzir um receptor de antígeno quimérico de terceira geração: CAR, sendo capaz de atingir dois antígenos de mieloma, antígeno de maturação de células B (BCMA), ativador transmembrana e interator CAML, foram realizadas por Lee L, et al. (2023). Segundo esses autores, o uso de APRIL CAR foi bem tolerado, não havendo registros de neurotoxicidade em 45,5% dos pacientes. Ao ser comparado com dois outros BCMA CARs, o APRIL CAR apresentou diminuição da secreção de interleucina-2 e falta de controle sustentado do tumor pelo APRIL CAR, independentemente do método de transdução ou coestimulação domínio. Houve também sinalização prejudicada de interferon do APRIL CAR e nenhuma evidência de autoativação, ou seja, a estabilidade do APRIL ligado à membrana atenuou a ativação do CAR. O APRIL CAR foi bem tolerado, mas as respostas clínicas observadas no estudo AUTO2 não atenderam às demandas. Posteriormente, ao comparar o APRIL CAR com outros BCMA CARs, observamos deficiências funcionais in vitro devido à redução da ligação ao alvo pelo ligante expresso nas células, sendo, portanto, mais ineficiente que os ligantes derivados de anticorpos.

No entanto, a redução da dose, descrita por Frigault M, et al. (2023), também pode resultar numa proporção inadequada entre efetores e células tumorais, acarretando na eliminação incompleta das células tumorais. O desfecho remete-se a necessidade de repartir a expansão de uma dose relativamente alta de células CAR-T ao longo do tempo. Portanto, a administração dessas células como frações de dose durante 2-3 dias poderia escalonar o aumento nos níveis de citocinas, resultando em picos mais baixos e, conseqüentemente, diminuir a gravidade.

O estudo permitiu a dedução de que uma infusão de “cilta-cel” culminou em redução de progressão da doença e morte, comparado ao tratamento padrão com lenalidomida nos pacientes com mieloma múltiplo refratário. Os dados mais recentes do estudo RELIANCE apresentaram uma resposta durável e um perfil de segurança gerenciável, mesmo com as complicações neurológicas do “relma-cel” em pacientes com leucemia de células B fortemente pré-tratados. Além disso, a terapia com células CAR-T postergou a sobrevida livre de progressão e melhorou a resposta em comparação com quimioterapia convencional em pacientes com mieloma múltiplo recidivante e refratário aos demais manejos clínicos.

Os resultados desta revisão sugerem que há evidências limitadas de ensaios clínicos que apoiam a hipótese de que a administração de células CAR-T em frações de dose em vez de dose única pode reduzir a gravidade dos efeitos adversos. A literatura é controversa e são precisos estudos adicionais para de fato concluir os benefícios do fracionamento da dose. Paralelo a isso, dados de expansão de células CAR-T relatados em Xu J et al. (2019) mostraram que embora a ascensão de cura tendesse a ser maior e o tempo até o pico parecesse ser mais precoce com dose única, outras características da farmacocinética das células CAR-T foram análogas nos pacientes que receberam infusão de dose única e infusão de dose fracionada. Em contrapartida, os resultados descritos por Frigault M, et al. (2023) mostraram que a repartição da dose seria capaz de amenizar o efeitos adversos por menor liberação de citocinas, sendo recomendada para os pacientes com alta carga tumoral, sem impacto negativo na depleção das células cancerosas.

No que tange o tratamento mais adequado para controle dos efeitos neurológicos, resume-se que a utilização de corticosteroides teve pouca repercussão clínica e na duração de sintomas, como demonstrado podendo até reduzir o êxito das células CAR-T, se administradas altas doses. Constatou-se que os pacientes grau 1-2 de neurotoxicidade em tratamento com corticoesteroides por 10 dias tinham uma duração sintomática média de 8 dias, enquanto os que não fizeram tratamento com corticoesteroides tiveram uma duração média de 5 dias. Porém, de acordo com Belin C, et al. (2020), cabe reforçar que a maioria dos casos de neurotoxicidade é geralmente reversível com medicamentos sintomáticos baseados na sintomatologia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a terapia com células CAR-T postergou a sobrevida livre de progressão e melhorou a resposta em comparação com quimioterapia convencional e outras intervenções em pacientes com mieloma múltiplo recidivante/refratário e demais cânceres hematológicos. Os dados coletados dos efeitos adversos, descrevem

que a incidência da neurotoxicidade oscilou entre 0 a 40%, de 0–15% com células CAR-T anti-CD19 e 0–12% com células CAR-T anti-BCMA. Os autores analisaram que os efeitos foram suavizados com o fracionamento da dose ou modificações a nível genético, porém não souberam afirmar o impacto dessas alterações na eficácia. Paralelo a isso, alguns estudos não relataram eventos de neurotoxicidade após o tratamento com células CAR-T. Desse modo, a literatura não fornece uma conclusão assertiva, se a menor toxicidade foi decorrente da menor dose ou à atividade geral do produto CAR-T, mas sem dúvidas define que alterações de sensorio e de déficit focal são recorrentes e controladas com tratamento conservador sintomático ou de resolução espontânea.

## REFERÊNCIAS

1. BELIN C, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy. *Scientific Reports*, 2020;10(1):18997.
2. OTTAVIANO G, et al. Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19universal T cells for treatment of children with refractory B cell leukemia. *Science Translational Medicine*, 2022;14(668).
3. BERDEJA JG, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigendirected chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed orrefractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*, 2021;398(10297):314–24.
4. YING Z, et al. Relmacabtagene autoleucl (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Medicine*, 2021;10(3):999–1011.
5. SAN-MIGUEL J, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2023.
6. YING Z, et al. Long-term outcomes of relmacabtagene autoleucl in Chinese patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Updated results of the RELIANCE study. *Cytotherapy*, 2023;25(5):521–9.
7. RODRIGUEZ-OTRO P, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2023;388(11):1002–14.
8. BENJAMIN R, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *Lancet*, 2020;396(10266):1885–94.
9. LEI W, et al. Safety and feasibility of anti-CD19 CAR T cells expressing inducible IL-7 and CCL19 in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cell Discovery*, 2024;10(1):1–14.
10. LEE L, et al. Limited efficacy of APRIL CAR in patients with multiple myeloma indicate challenges in the use of natural ligands for CAR T-cell therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*; 2023; 11(6): e006699–9.
11. SCORDO M, et al. Identifying an optimal fludarabine exposure for improved out-comes after axi-cel therapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*; 2023; 7(18): 5579–85.
12. LOPEDETE P, Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Management and Research*; 2023; 15:257-264.
13. XU J, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2019;116 (19) 9543-9551.
14. FRIGAULT M, et al. Dose fractionation of CAR-T cells. A systematic review of clinical outcomes; 2023; 42(1):11.
15. WUDHIKARN K, et al. Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time of CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Advances*; 2023; 7(13): 3192–8.
16. SCHROEDER BA, et al. Clinical trials for chimeric antigen receptor T-cell therapy: lessons learned and future directions. *Current Opinion in Hematology*, 2022; 29 (4): 225-232.
17. SUN Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. *Cytotherapy*; 2022; 24(9): 940-953.
18. SHI X, et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma. *American Journal of Hematology*; 2022; 1; 97(5): 537–47.
19. WANG S, et al. Use of blinatumomab and CAR T-cell therapy in children with relapsed/refractory leukemia: A case series study. *Frontiers in Pediatrics*, 2023; 10.

20. RAM R, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell in patients with diffuse large B cell lymphoma above the age of 70 years compare to younger patients – a matched control multi-center cohort study. *Haematologica*, 2021.
21. RODDIE C, et al. Durable Responses and Low Toxicity After Fast Off-Rate CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Therapy in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2021; 39(30):3352–63.
22. FOSTER MC, et al. Utility of a safety switch to abrogate CD19.CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Blood*, 2021;137(23):3306–9.
23. WEINSTEIN B, et al. Efficacy and Safety of Innovative Experimental Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cells versus Axicabtageneiciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) and Systematic Review. *INNOVATIONS in pharmacy*, 2021; 12(4):18.
24. ORTÍZ-MALDONADO V, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+Relapsed/Refractory Malignancies. *Molecular Therapy*, 2021;29(2):636–44
25. YAN ZX, et al. Clinical Efficacy and Tumor Microenvironment Influence in a Dose-Escalation Study of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 2019; 25(23):6995–7003.
26. WANG M, et al. Management of a patient with mantle cell lymphoma who developed severe neurotoxicity after chimeric antigen receptor T-cell therapy in ZUMA-2. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020;8(2):e001114.
27. SHAH NN, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Medicine*, 2020; 26(10):1569–75.
28. CHITADZ G, et al. Bispecific antibodies in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Expert review of hematology*, 2020; 13(11):1211–33.
29. MAGNANI CF, et al. Sleeping Beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020;130(11):6021–33.
30. KERSTEN MJ, et al. CD19-directed CAR T-cell therapy in B-cell NHL. *Current Opinion in Oncology*, 2020; 32(5):408–17.