

# EVENTOS ADVERSOS DECORRENTES DA TERAPIA COM CAR-T CELL: REVISÃO INTEGRATIVA

Ciências da Saúde, Edição 125 AGO/23 SUMÁRIO / 10/08/2023

## ADVERSE EVENTS ARISING FROM CAR-T CELL THERAPY: INTEGRATIVE REVIEW

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.8235291

<sup>1</sup>André Matheus Carvalho Silva Leite

<sup>2</sup>Cecília Oliveira Souza

<sup>3</sup>Nicole De Oliveira Santos

<sup>4</sup>Gabriela Alves Louzada Flavio

<sup>5</sup>Fernanda Simão Brito Pereira

<sup>6</sup>Marcus Vinicius Moraes dos Santos

<sup>7</sup>Paula Bernardo Teixeira

<sup>8</sup>Maria Kéren Ribeiro Sousa

<sup>9</sup>Gilbert Sakal Junior

<sup>10</sup>Alysson Alvarenga Souto Cunha

### RESUMO

O presente estudo tem como objetivo apresentar os eventos adversos que se dão após a imunoterapia com CAR-T Cell. Este estudo é uma revisão integrativa, realizada a partir da pesquisa dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): car-t cell; adverse; effects. Onde foram selecionados somente artigos

publicados em 2023, até a data de 29/06/2023, selecionando-se 22 artigos, dos quais 6 foram excluídos e apenas 16 foram revisados. A terapia com CAR-T Cell consiste no uso de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) que são retiradas do paciente e modificadas geneticamente e depois são auto transplantadas no indivíduo para o combate de células cancerígenas. No entanto, apesar da eficácia do tratamento, ocorrem muitos efeitos adversos como neurotoxicidade e síndrome da tempestade de citocinas, mas que ainda não são bem evidenciadas na literatura. Tendo em vista essas complicações, necessita-se que haja uma ampliação nos estudos destas reações adversas para que seja traçado o plano terapêutico.

**Palavras-chave:** Imunoterapia. CAR-T Cell. Eventos adversos. Aloenxerto.

## INTRODUÇÃO

O CAR-T Cell é uma nova terapia usada no combate ao câncer e que consiste num autotransplante após modificações feitas nas células T do receptor de antígeno quimérico (CAR), fazendo com que essas células consigam identificar e eliminar células cancerígenas. A terapia está envolvida em retirar as células T do doente e fazer alterações gênicas para que possam reconhecer e destruir as células causadoras do câncer e depois devolvê-las ao paciente, sendo que a imunoterapia mais recente usando células CAR-T mostrou-se vantajosa para pacientes que sofrem de malignidades associadas a células B (Huang, 2023).

A terapia com as células CAR-T mostrou ser eficiente nos tratamentos contra o câncer e já tem sido usada e aprovada pelos órgãos de saúde como a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos que já aprovou medicações de uso adulto e pediátrico. A imunoterapia com células T do receptor de antígeno quimérico mostrou remissão completa de até 90% em pacientes com leucemia linfoblástica aguda recidivante, a FDA já aprovou em 2017 o tisagenlecleucel para pacientes pediátricos e o brexucabtagene autoleucel para pacientes com 18 anos ou mais (Elsallab, 2023).

Apesar dos muitos benefícios associados a referida imunoterapia, os efeitos adversos também estão presentes, problemas como síndrome de liberação de

citocinas, citopenia e infecções aparecem na literatura. O tratamento com células CAR-T mostrou complicações de curto prazo como síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS), e a síndrome de liberação de citocinas, há também complicações relacionadas a longo prazo como a hipogamaglobulinemia e há a possibilidade do aumento do risco de malignidades secundárias, mas que ainda não foi bem descrito pela literatura (Zhao, 2023).

Baseado no potencial terapêutico da CAR-T Cell supracitado e nos seus efeitos adversos ainda pouco conhecidos, dessa forma uma revisão da literatura é necessária para uma melhor compreensão quanto aos efeitos adversos que se sucedem à imunoterapia com as células CAR-T, trazendo embasamento técnico e científico para os profissionais de saúde facilitando o reconhecimento etiológico das possíveis manifestações clínicas.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo é uma revisão integrativa que tem como cerne esclarecer quais são os principais efeitos adversos da terapia com CAR-T Cell, a fim de compreender as principais complicações deste tratamento, possuindo a finalidade de evidenciar trabalhos científicos e promover o conhecimento desta terapia que possui grande potencial, buscando promover o surgimento de novas ideias e redes de pensamento.

Para tanto, foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): car-t cell; adverse; effects. Foram selecionados artigos publicados no ano de 2023, publicados até a data de 29/06/2023, nos idiomas inglês e português e foram usados os filtros para texto completo e gratuito e que foram realizados em pessoas com 19 anos ou mais. Dessa forma foram encontrados 22 artigos, estes foram analisados em seus títulos, resumo e resultados, foram excluídos aqueles que não se referiam a associação entre a terapia com CAR-T Cell e os seus efeitos adversos, sendo selecionados apenas aqueles que traziam informações quanto aos efeitos colaterais deste tratamento, totalizando 16 artigos.

A seleção dos trabalhos científicos foi feita pelo autor principal, e nos casos de discordância, um segundo autor era escolhido para analisar as informações, de modo que a escolha final, dos artigos selecionados, foi debatida e tomada por todos os autores.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os efeitos colaterais da terapia com o CAR-T Cell podem ser graves e gerar respostas sistêmicas, além de gerar um quadro pró-inflamatório devido à grande produção de citocinas que pode ser gerada devido a infusão das células T modificadas também pode haver manifestações neurológicas decorrentes da neurotoxicidade. Um dos efeitos da toxicidade sistêmica de citocinas de células CAR-T é a tempestade de liberação de citocinas que é causada pela multiplicação in vivo das células CAR-T que desencadeia a liberação de muitas citocinas ocasionando uma reposta inflamatória sistêmica, além disso há a síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes que causa sintomas como letargia, psicose, ataxia, convulsões e dentre outras manifestações (Huang, 2023).

Os eventos adversos deste tratamento se manifestam na maioria dos pacientes, de acordo com a literatura consultada, sendo que a tempestade de liberação de citocinas e a neurotoxicidade são os mais prevalentes, respectivamente. Dos 101 pacientes estudados, 94 desenvolveram a síndrome de tempestade de citocinas sendo que 11 destes desenvolveram esta síndrome num grau igual ou maior que 3, o outro evento adverso relatado foi a neurotoxicidade, dos quais os 101 pacientes estudados 65 apresentaram este efeito sendo que 30 deles tiveram eventos mais graves (Neelapu, 2023).

Dentro deste espectro da síndrome de tempestade de citocinas decorrentes da infusão de CAR-T Cell, é importante ressaltar as duas principais citocinas que medeiam esta reação adversa, que é a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6). A síndrome da tempestade de citocinas é mediada por IL-1 e IL-6 o que gera sintomas como febre e hipotensão e para mitigar tais efeitos a FDA aprovou o

uso do anticorpo anti-receptor IL-6 e o uso do antagonista do receptor de IL-1 (Mitra, 2023).

Outra complicação que surge desta terapia é a citopenia grave, que consiste na redução do número de células sanguíneas podendo atingir um ou mais tipos destas células. Estudos apontam a presença de anemia, neutropenia, trombocitopenia ocorrendo em 16%, 29% e 42% dos seus pacientes estudados, além disso em estudo com 269 pacientes 37% deles evoluíram com citopenia prolongada, em outro estudo com 83 pacientes observou-se uma incidência geral de citopenia grave maior que 50%, sendo todos estes dados decorrentes do tratamento com células CAR-T (Penack, 2023).

Vale ressaltar que muitos fatores podem influenciar na gravidade dos eventos adversos que estão associadas à imunoterapia com células T modificadas, dentre eles destaca-se a carga tumoral pré-tratamento. Os níveis elevados de citocinas durante o tratamento com células CAR-T foram associados à carga tumoral antes do início do tratamento, essa carga tumoral pode afetar negativamente as taxas de remissão completa e a sobrevida geral (Mitra, 2023).

Um importante fator é o aparecimento de neoplasias secundárias e que surgem após a infusão das células T modificadas, no entanto há uma baixa incidência deste desfecho. A neoplasia mieloide secundária surgida após a terapia CAR-T é uma neoplasia mieloide relacionada ao tratamento, mas foi relatada em taxas variáveis 0,9% a 12,9% e que é considerada incomum (Zhao, 2023).

A toxicidade hematológica foi um dos efeitos adversos relatados nos estudos, evoluindo com manifestações como anemia, trombocitopenia e pancitopenia, dentre outras manifestações, além de que esta toxicidade foi observada em todos os pacientes estudados. Em estudo realizado com 16 pacientes em terapia CAR-T foi observado em 100% deles anemia e neutropenia, e em 94% foi observado trombocitopenia, a neutropenia febril ocorreu em 69% dos pacientes, além disso um dos pacientes apresentou pancitopenia bifásica grave (Sanoyan, 2023).

Complicações vasculares são outro tipo de complicação associada à terapia CAR-T, é possível observar a ocorrência de trombose nos pacientes que estão realizando essa imunoterapia, ocorrendo inclusive o aumento de biomarcadores da trombose. Foi possível observar uma incidência de eventos trombóticos após a terapia CAR-T em 7,1% de 140 pacientes estudados, ainda foi possível observar pico de Dímero-D e um tempo médio para o aparecimento do episódio de trombose de 63 dias (Schorr, 2023).

## **CONCLUSÃO**

A complexidade na análise das reações adversas sucedidas da terapia com células T modificadas é muito grande, uma vez que essas reações possuem muitos fatores e etiologias ainda não muito bem esclarecidas.

Neste estudo foi possível esclarecer os principais eventos adversos que se deram por essa imunoterapia, sendo a síndrome da tempestade de citocinas e a neurotoxicidade os eventos mais relevantes no que se refere à incidência. Dessa forma, o atual estudo foi capaz de trazer informações sobre quais são as principais reações adversas e quais as suas incidências.

Tendo como base todas estas reações adversas já expostas, o atual estudo é capaz de auxiliar na decisão terapêutica a partir da reflexão baseada nos riscos para os pacientes e com outros estudos que já relatam os benefícios desta terapia. Ademais, devido a tais explanações é importante na identificação de sintomas que se devem à terapia CAR-T e dá embasamento científico/teórico para um diagnóstico clínico mais precoce.

Apesar do futuro promissor que esta terapia tem, faltam estudos para esclarecer melhor os seus efeitos adversos a longo prazo e ainda mais estudos para chegar em um consenso quanto a incidência real de cada reação adversa e a partir disso conseguir promover uma melhor assistência em saúde. Recomenda-se uma leitura ampla e detalhada das mais recentes produções científicas acerca do tema para que se obtenha cada vez mais informações de maior consolidação.

## **REFERÊNCIAS**



Bader, P., Rossig, C., Hutter, M., Ayuk, F. A., Baldus, C. D., Bücklein, V. L., Bonig, H., Cario, G., Einsele, H., Holtick, U., Koenecke, C., Bakhtiar, S., Künkele, A., Meisel, R., Müller, F., Müller, I., Penack, O., Rettinger, E., Sauer, M. G., Schlegel, P. G., ... Jarisch, A. (2023). CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany. *Blood advances*, 7(11), 2436–2448. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008981>

Zheng, J., Xiao, Y., Wu, X. Q., Xiao, Q. Z., Feng, C., & Gao, K. B. (2023). Double systemic cytokine release syndrome following sequential infusion of anti-CD22 and anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells after autologous hematopoietic stem cell transplantation for a central diffuse large B-cell lymphoma patient: A case report and literature review. *Frontiers in immunology*, 14, 1098815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098815>

Schorr, C., Forindez, J., Espinoza-Gutarra, M., Mehta, R., Grover, N., & Perna, F. (2023). Thrombotic Events Are Unusual Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8349. <https://doi.org/10.3390/ijms24098349>

Cao, Y., Liu, Y., Zhang, R., Zhai, W., Ma, Q., Wei, J., Yang, D., Pang, A., He, Y., Chen, X., Jiang, E., Feng, S., & Han, M. (2023). Cardiac involvement in a patient with B-cell lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia and a history of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and CAR T-cell therapy: A case report. *Frontiers in immunology*, 13, 1052336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1052336>

Sanoyan, D. A., Seipel, K., Bacher, U., Kronig, M. N., Porret, N., Wiedemann, G., Daskalakis, M., & Pabst, T. (2023). Real-life experiences with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleucel (ide-cel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients. *BMC cancer*, 23(1), 345. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10824-3>

Zhao, A., Zhao, M., Qian, W., Liang, A., Li, P., & Liu, H. (2023). Secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR T therapy in patients with refractory/relapsed B-cell

lymphoma: Case series and review of literature. *Frontiers in immunology*, *13*, 1063986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1063986>

Mitra, A., Barua, A., Huang, L., Ganguly, S., Feng, Q., & He, B. (2023). From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Frontiers in immunology*, *14*, 1188049. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>

Penack, O., Peczynski, C., Koenecke, C., Polge, E., Kuhn, A., Fegueux, N., Daskalakis, M., Kröger, N., Dreger, P., Besley, C., Schanz, U., Bloor, A., Ganser, A., Forcade, E., Corral, L. L., Passweg, J. R., Novak, U., Moiseev, I., Schoemans, H., Basak, G. W., ... Peric, Z. (2023). Severe cytopenia after CD19 CAR T-cell therapy: a retrospective study from the EBMT Transplant Complications Working Party. *Journal for immunotherapy of cancer*, *11*(4), e006406. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006406>

Neelapu, S. S., Jacobson, C. A., Ghobadi, A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A. H., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., ... Locke, F. L. (2023). Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*, *141*(19), 2307–2315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018893>

Huang, Z., Chavda, V. P., Bezbaruah, R., Dhamne, H., Yang, D. H., & Zhao, H. B. (2023). CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. *Molecular cancer*, *22*(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01755-5>

Fukuhara, N., Kato, K., Goto, H., Takeshi, T., Kawaguchi, M., Tokushige, K., Akashi, K., Teshima, T., Harigae, H., Schuster, S. J., Thieblemont, C., Dreyling, M., & Fowler, N. (2023). Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult Japanese patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 ELARA trial. *International journal of hematology*, *117*(2), 251–259. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03481-y>

Westin, J. R., Locke, F. L., Dickinson, M., Ghobadi, A., Elsayy, M., van Meerten, T., Miklos, D. B., Ulrickson, M. L., Perales, M. A., Farooq, U., Wannesson, L., Leslie, L.,



Kersten, M. J., Jacobson, C. A., Pagel, J. M., Wulf, G., Johnston, P., Rapoport, A. P., Du, L., Vardhanabhuti, S., ... Sureda, A. (2023). Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 29(10), 1894–1905. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3136>

Jaeger, U., Worel, N., McGuirk, J. P., Riedell, P. A., Fleury, I., Du, Y., Han, X., Pearson, D., Redondo, S., & Waller, E. K. (2023). Safety and efficacy of tisagenlecleucel plus pembrolizumab in patients with r/r DLBCL: phase 1b PORTIA study results. *Blood advances*, 7(11), 2283–2286. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007779>

Minakata, D., Ishida, T., Ando, K., Suzuki, R., Tanaka, J., Hagiwara, S., Ananthakrishnan, R., Kuwayama, S., Nishio, M., Kanda, Y., & Suzuki, K. (2023). Phase 2 results of idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *International journal of hematology*, 117(5), 729–737. <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03538-6>

Elsallab, M., Ellithi, M., Hempel, S., Abdel-Azim, H., & Abou-El-Enein, M. (2023). Long-term response to autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer gene therapy*, 30(6), 845–854. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00593-3>

Wayne, A. S., Huynh, V., Hijiya, N., Rouce, R. H., Brown, P. A., Krueger, J., Kitko, C. L., Ziga, E. D., Hermiston, M. L., Richards, M. K., Baruchel, A., Schuberth, P. C., Rossi, J., Zhou, L., Goyal, L., Jain, R., Vezan, R., Masouleh, B. K., & Lee, D. W. (2023). Three-year results from phase I of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 108(3), 747–760. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280678>

---

<sup>1</sup>Graduando de Medicina Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

E-mail: andre.mcarvalho@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3031-9342>

<sup>2</sup>Graduanda em Medicina Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

E-mail: cecilia\_oliveira4@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9110-1740>

<sup>3</sup>Médica Instituição: Universidade Positivo (Curitiba-PR)

E-mail: mnw.nicolesantos@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7245>

<sup>4</sup>Graduanda em medicina Instituição: Universidade de Rio Verde Campus

Aparecida de Goiânia E-mail: gabrielalouzada3@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6135-7386>

<sup>5</sup>Odontóloga e graduanda em Medicina Instituição: Estacio Idomed Caninde

E-mail: fernanda.simao17@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0567-6613>

<sup>6</sup>Médico Instituição: Universidad Autónoma San Sebastián de San Lorenzo

( Revalidado pela Universidade de Brasília )

E-mail: marcusmora7@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0288-9346>

<sup>7</sup>Graduanda em Medicina Instituição: Faculdade Metropolitana São Carlos

(FAMESC) – BJI

E-mail: paullabernardo@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1338-4496>

<sup>8</sup>Graduanda de medicina Instituição: Faculdade Pitágoras de Bacabal

E-mail: kekehsousa0108@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-9858>

<sup>9</sup>Farmacêutico e graduando em medicina Instituição de atuação atual: Funorte (

Faculdades Unidas do Norte de Minas)

E-mail: gilbertsakal@yahoo.com.br/gilbert.junior@soufunorte.com.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8983-1004>

<sup>10</sup>Graduando em medicina Instituição: Universidade de Vassouras

E-mail: [alysson.micaela@gmail.com](mailto:alysson.micaela@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3592-4214>

[← Post anterior](#)

---

## RevistaFT

**A RevistaFT é uma Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B2” em 2023.** Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clikando aqui](#).



## Contato

**Queremos te ouvir.**

**WhatsApp:** 21 98159-7352

**e-Mail:** [contato@revistaft.com.br](mailto:contato@revistaft.com.br)

**ISSN:** 1678-0817

**CNPJ:** 48.728.404/0001-22

**CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação do Ministério da Educação (MEC), desempenha papel fundamental na expansão e consolidação da pós-graduação stricto sensu (mestrado e doutorado) em todos os estados da Federação.

# Conselho Editorial

## **Editores Fundadores:**

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

## **Editor Científico:**

Dr. Oston de Lacerda Mendes

## **Orientadoras:**

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

## **Revisores:**

Lista atualizada periodicamente em [revistaft.com.br/expediente](http://revistaft.com.br/expediente) Venha fazer parte de nosso time de revisores também!

Copyright © Editora Oston Ltda. 1996 - 2023

Rua José Linhares, 134 - Leblon | Rio de Janeiro-RJ | Brasil